



ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



3, 2017

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

Учредитель:
Государственный медицинский
университет города Семей
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве по инвестициям и
развитию Республики Казахстан
Комитете связи, информатизации и
информации № 15475-Ж.

Входит в перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

Включен в **Ulrich's Periodicals
Directory, Global Health, CAB
Abstracts, InfoBase Index,
Directory of Research Journals
Indexing, Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ),
E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI
(International society of Indexing),
NSD (Norwegian register for
scientific journals)**

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена. При цитировании
материалов ссылка на журнал
обязательна.

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 28.06.2017г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 15,8

Тираж 500 экз., зак.128

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

3, 2017

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Главный редактор:

доктор медицинских наук, профессор

Т.К. Рахыпбеков

Зам. главного редактора:

кандидат медицинских наук,

А.А. Дюсупов

Международный редактор:

доктор медицины, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Р. Андерссон (Швеция), Ж.А. Арзыкулов (Казахстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Индия),

К. Даунинг (Гонконг), Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),

А. Калиниченко (Россия), М.К. Кульжанов (Казахстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (США), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (США), А. Марк (Великобритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Южная Африка), С. Саймон (США),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Япония),

М.К. Телеуов (Казахстан), М. Хоши (Япония),

А. Цыб (Россия), Н.Ж. Чайжунусова (Казахстан)

Т.Ш. Шарманов (Казахстан), С. Ямашита (Япония)

Редакционная коллегия:

К.К. Джаксылыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

Journal is registered in Ministry for investment and development of the Republic of Kazakhstan communication, informatization and information committee on 20 July 2015. Certificate of registration of a periodical printed publication № 15475-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

The journal is indexed in **Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI (International society of Indexing), NSD (Norwegian register for scientific journals)**

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,
Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)
Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

In case of citation of materials a link on the journal is required.

Printed by printing office of Semey State medical university

Signed in press on June 28, 2017

Format 60x90/8. 15,8 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 128

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

3, 2017

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor:

Doctor of medical science, professor

T.K. Rakhypbekov

Deputy Editor in Chief:

Candidate of medical science

A.A. Dyussupov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grijibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

R. Andersson (Sweden), Z.A. Arzykulov (Kazakhstan),
S. Vitcraft (USA), P. Gupta (India), K. Downing (Hong Kong),
Z.S. Zhumadilov (Kazakhstan), A. Zel (Hungary),
T. Ikeda (Japan), A. Kalinichenko (Russia),
M.K. Kulzhanov (Kazakhstan), I. Lampl (Israel),
C. Land (USA), V. Lesovoi (Ukraine), R. Letfullin (USA),
A. Mark (Great Britain), Y. Meszarosh (Hungary),
M. Mittelman (Israel), K. Peltser (South Africa),
S. Saimon (USA), Y. Slezak (Slovakia),
N. Takamura (Japan), M.K. Teleuov (Kazakhstan),
M. Hoshi (Japan), A. Tsyb (Russia),
N.Zh. Chayzhunussova (Kazakhstan),
T.Sh. Sharmanov (Kazakhstan), S. Yamashita (Japan)

Editorial staff:

K.K. Dzhaksalykova (Semey), M.Zh. Espenbetova (Semey),
G.A. Zhuaspaeva (Semey), R.L. Ivanova (Semey),
L.K. Karazhanova (Semey), M.R. Madieva (Semey),
Z.A. Manambaeva (Semey), T.K. Raisov (Almaty),
N.R. Rakhmetov (Almaty), T.N. Khaibullin (Semey),
N.K. Shaimardanov (Semey),

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті

1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының
инвестициялар және даму министр-
лігі байланыс, ақпараттандыру және
ақпарат комитеті 2015 ж. 20 шілде
тіркелген. Мерзімді баспасөз
басылымын есепке қою туралы
күәлігі № 15475-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі
нәтижелерін жариялау үшін
Қазақстан Республикасының БҒМ
білім және ғылым саласындағы
бақылау бойынша Комитетімен
ұсынылған ғылыми басылымдар
Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық
№1033 05.07.2013ж.)

Ulrich's Periodicals Directory,
Global Health, CAB Abstracts,
InfoBase Index, Directory of
Research Journals Indexing,
Ғылыми дәйектеу Ресейлік
индекс (РИНЦ), E-library.ru. -
Ғылыми электронды кітапханаға,
Cyberleninka.ru, ISI (International
society of Indexing), NSD
(Norwegian register for scientific
journals) енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университетінің
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.06.2017.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 15,8

Таралуы 500 дана. Зак.128

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

3, 2017

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы -
рецензияланатын пәнаралық ғылыми-практикалық
журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық
денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер
нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар
бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер
мен есептерді жариялайды. Биомедициналық ғылыми
қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен
қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен
магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы
болып табылады.

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Т.К. Рахыпбеков

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының кандидаты

А.А. Дюсупов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

Р. Андерссон (Швеция), Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Үндістан),

К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),

А. Калининченко (Ресей), М.К. Кульжанов (Қазақстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (АҚШ), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (АҚШ), А. Марк (Ұлыбритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Солтүстік Африка), С. Саймон (АҚШ),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Жапония),

М.К. Телеуов (Қазақстан), М. Хоши (Жапония),

А. Цыб (Ресей), Н.Ж. Чайжунусова (Қазақстан),

Т.Ш. Шарманов (Қазақстан), С. Ямашита (Жапония)

Редакциялық алқа:

К.К. Джаксалыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание

Методология научных исследований

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.

Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS

Оригинальные исследования

Uzbekov D.E., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Chaizhunusova N.Zh., Kairkhanova Y.O., Saimova A.Zh., Hoshi M., Rakhypbekov T.K.

Radiation-induced apoptosis in the small intestine of rats

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М.

Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс под воздействием внутреннего и внешнего облучения

Сухин В.С.

Влияние некоторых клинических факторов на показатели выживаемости больных эндометриальной стромальной саркомой

Даутов Д.Х., Нугурбекова А.К., Блажывичене А.

Влияние сестринского ухода на качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью

Хисметова З.А., Атабаева А.К., Самарова У.С., Худайбердина К.М.

Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов медицинского вуза (на примере Государственного медицинского университета города Семей)

Обзор литературы

Омарова А.О., Tussupova K.M., Berndtsson R., Kalishev M.G.

Burden of water-related diseases in developing countries. Review.

Цыгенггель О.П., Глушкова Н.Е., Советбеков Д.Е.

Современное состояние правового регулирования оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом в республике Казахстан. Обзор литературы

Table Of Contents

Research methodology

Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M.

Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software

Original articles

Узбеков Д.Е., Шичиджо К., Фуджимото Н., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Ы.О., Саимова А.Ж., Хоши М., Рахыпбеков Т.К.

Радиационно-индуцированный апоптоз в тонком кишечнике крыс

Kairkhanova Y.O., Zavorokhina O.A., Saimova A.Zh., Uzbekov D.E., Chaizhunusova N.Zh., Stepanenko V.F., Rakhypbekov T.K., Hoshi M.

Quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora in the rats following the internal and external irradiation

Sukhin V.S.

The influence of some clinical factors on survival of endometrial stromal sarcoma patients

Dautov D.Kh., Nugurbekova A.K., Blazhyavichene A.

Effect of nursing care on the quality of life of patients with chronic heart failure

Khismetova Z.A., Atabayeva A.K., Samarova U.S., Khudaiberdina K.M.

Medical and social aspects of reproductive behavior of the medical school students (for example the Semey State medical university)

Reviews

Омарова А.О., Тусупова К.М., Берндтссон Р., Калишев М.Г.

Бремя болезней, связанных с водой, в развивающихся странах. Обзор литературы

Tsygengagel O.P., Glushkova N.Ye., Sovetbekov D.Ye.

Modern status of legal regulation of rendering medical care of diabetic patients in the Republic of Kazakhstan. Review.

ПРИМЕНЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ЛИНЕЙНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАКЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ SPSS

Екатерина Е. Шарашова ¹

Камила К. Холматова ²

Мария А. Горбатова ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Андрей М. Гржибовский ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Резюме

В данной статье представлены теоретические основы проведения множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования значения одной зависимой количественной переменной на основании нескольких независимых при использовании пакета прикладных статистических программ SPSS, описаны принципы интерпретации полученной информации на практическом примере, а также обозначены основные проблемы, возникающие при использовании этого метода и предложены варианты их решения.

Ключевые слова: множественный линейный регрессионный анализ, коэффициент детерминации, метод наименьших квадратов, доверительные интервалы, SPSS.

Abstract

APPLICATION OF THE MULTIVARIABLE LINEAR REGRESSION ANALYSIS IN HEALTHCARE USING SPSS SOFTWARE

Ekaterina E. Sharashova ¹

Kamila K. Kholmatova ²

Maria A. Gorbatova ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Andrej M. Grjibovski ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

In this article we present theoretical basis for conducting multivariable linear regression analysis for predicting the one dichotomous outcome based on several independent variables using the SPSS software. The article describes the principles of interpretation of the results using practical examples. We also describe advantages and disadvantages of this type of analysis

Key words: multivariable linear regression analysis, coefficient of determination, Least squares distance method, confidence intervals, SPSS.

SPSS СТАТИСТИКАЛЫҚ БАҒДАРЛАМАЛАР ПАКЕТІН ПАЙДАЛАНУМЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨПШІЛІК СЫЗЫҚТЫҚ РЕГРЕССИВТІК ТАЛДАУДЫ ҚОЛДАНУ

Екатерина Е. Шарашова ¹

Камила К. Холматова ²

Мария А. Горбатова ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Андрей М. Гржибовский ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Норвегия Арктикалық университеті, Тромсё, Норвегия;

² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

³ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁵ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

Осы мақалада SPSS қолданбалы статистикалық бағдарламаларды пайдалану кезіндегі бірнеше тәуелсіздер негізінде бір тәуелді сандық ауыспалының мәнін болжау үшін көпшілік сызықтық регрессивтік талдауды өткізудің теориялық негіздері берілген, тәжірибелік мысалда алынған ақпаратты интерпретациялары принциптері көрсетілген, сол сияқты осы әдісті қолдану кезінде шыққан негізгі мәселелер анықталды және оларды шешудің нұсқалары ұсынылған.

Негізгі сөздер: көпшілік сызықтық регрессивтік талдау, детерминация коэффициенті, ең аз квадраттар әдісі, сенімділік интервалдары, SPSS.

Библиографическая ссылка:

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 5-31.

Sharashova E.E., Kholmatoва K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 5-31.

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы көпшілік сызықтық регрессивтік талдауды қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 5-31.

В наших предыдущих публикациях [1, 2] были описаны теоретические принципы проведения однофакторного линейного регрессионного анализа, применяемого в случаях, когда с помощью значения одной независимой количественной переменной (предиктора) требуется прогнозировать значение одной зависимой количественной переменной (переменной отклика). При этом данные переменные должны иметь между собой линейную зависимость. В результате проведения однофакторного регрессионного анализа можно оценить степень и определить направление линейной связи между этими количественными переменными.

В практической деятельности чаще всего требуется изучить влияние не одного, а сразу нескольких (двух и более) предикторов на переменную отклика. В данной ситуации следует использовать множественный линейный регрессионный анализ (multiple linear regression). Эта более сложная разновидность линейного регрессионного анализа позволяет не только предсказывать значение независимой переменной по известным значениям нескольких переменных-предикторов, но также оценить степень независимого друг от друга влияния каждого из предикторов на значение переменной отклика.

Суммируем теоретические основы линейного регрессионного анализа [3-5].

Основной смысл линейной регрессии состоит в том, чтобы предсказать значение зависимой переменной (Y_i) по известным значениям одной или нескольких независимых переменных (X_i), используя общее уравнение:

$$Y_i = (\text{модель}_i) + \text{ошибка}_i.$$

Значение переменной отклика, которое мы пытаемся предсказать для определенного индивидуума (Y_i), может быть выявлено с помощью определенной модели с учетом некоторой ее неточности, или случайной ошибки (ε_i). В линейном регрессионном анализе модель является линейной и для простой линейной регрессии представляет собой уравнение прямой линии:

$$Y_i = (b_0 + b_1 \cdot X_i) + \varepsilon_i,$$

где Y_i – значение зависимой переменной,

X_i – значение независимой переменной,

b_0 – константа,

b_1 – регрессионный коэффициент,

ε_i – случайная ошибка.

Для того чтобы построить это уравнение (найти коэффициенты b_0 и b_1), необходимо измерить значения зависимой (Y) и независимой (X) переменных у ряда индивидуумов (обследовать определенную выборку, получить фактические данные значений X и Y). На основании фактических данных с помощью метода наименьших квадратов создается простая регрессионная модель – уравнение прямой линии, которая наилучшим образом описывает собранные данные. Суть метода наименьших квадратов состоит в том, что из множества возможных линий (моделей) выбирается та, которая наиболее точно соответствует собранным данным. В результате получается такая линейная модель, для которой сумма квадратов различий между этой моделью – прямой линией (предсказываемые значения, Y^A) и имеющимися актуальными значениями зависимой переменной, полученными на выборке (наблюдаемые значения, Y) минимизируется. Эта по возможности минимизированная неточность модели и отражена в уравнении с помощью случайной ошибки (ε_i). Те же самые теоретические принципы лежат и в основе множественного линейного регрессионного анализа с той лишь

разницей, что последний используется в ситуациях с несколькими независимыми переменными. Вследствие этого, модель, отражающая линейную взаимосвязь между единственной зависимой и несколькими независимыми переменными (также прямая линия), несколько усложняется:

$$Y_i = (b_0 + b_1 \cdot X_{1i} + b_2 \cdot X_{2i} + \dots + b_n \cdot X_{ni}) + \varepsilon_i,$$

где Y_i – значение зависимой переменной,

X_1, X_2, \dots, X_n – значения первой, второй, n -ой независимых переменных,

b_0 – константа,

b_1, b_2, \dots, b_n – регрессионные коэффициенты для соответствующих переменных,

ε_i – разница между предсказываемым и фактическим значением зависимой переменной Y для i -ого участника (случайная ошибка модели).

По существу, это то же уравнение прямой линии, что и в простом регрессионном анализе, с той лишь разницей, что для второго и каждого следующего предиктора, включаемого в модель, добавляется собственный регрессионный коэффициент, а переменная отклика зависит от комбинации произведений значений каждого из предикторов и соответствующих коэффициентов регрессии плюс случайная ошибка модели. Визуально представить эту линию несколько сложнее, чем в простой регрессии, т.к. она ориентирована в трех-, четырех- и т.д. мерном пространстве (в зависимости от количества переменных, включенных в модель), а не в плоскости (двухмерном пространстве), как в простой регрессионной модели с зависимой и независимой переменными.

Все это выглядит весьма абстрактно, так что давайте рассмотрим проведение множественного линейного регрессионного анализа на примере Северодвинского когортного исследования. В ходе этого исследования в 1999 году в Северодвинске (Северо-Запад России) на выборке из 869 первородящих женщин, имевших одноплодную беременность и срочные роды, были получены среди прочих данные по возрасту (полных лет) – переменная «vozrast», гестационному сроку – переменная «srok», полу ребенка «pol», а также длине «dlina» и массе тела «ves» ребенка при рождении. Более подробно дизайн и результаты данного

исследования были описаны ранее [6-9]. Результаты однофакторного регрессионного анализа с целью предсказания массы новорожденного по известному значению его длины при рождении на примере данного исследования уже были представлены [1], однако, мы приведем часть этой информации в данной статье при описании этапов множественной линейной регрессии. Предположим, что такие переменные, как длина при рождении, гестационный срок, возраст матери и др. могут оказывать какое-то влияние на массу тела новорожденного. Множественный линейный регрессионный анализ позволяет нам включить в модель в качестве переменных-предикторов все интересующие нас показатели, которые теоретически также могут влиять на вес при рождении. Мы определим, какое влияние они

оказывают на массу тела ребенка независимо друг от друга, т.е. объясняет ли каждый из них сам по себе какую-то долю вариабельности зависимой переменной (массы ребенка).

Прежде чем выполнять множественный регрессионный анализ с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS, мы можем посмотреть характер взаимосвязи между интересующими нас переменными. Используя простую двухмерную скаттерограмму, мы можем посмотреть взаимосвязь зависимой переменной с каждой из независимых по отдельности, определив при этом, носит она линейный характер или нет.

Для построения скаттерограммы в выпадающем меню «Graphs» следует выбрать окно «Scatter/Dot» (рис. 1), далее «Simple Scatter», путем нажатия на «Define».

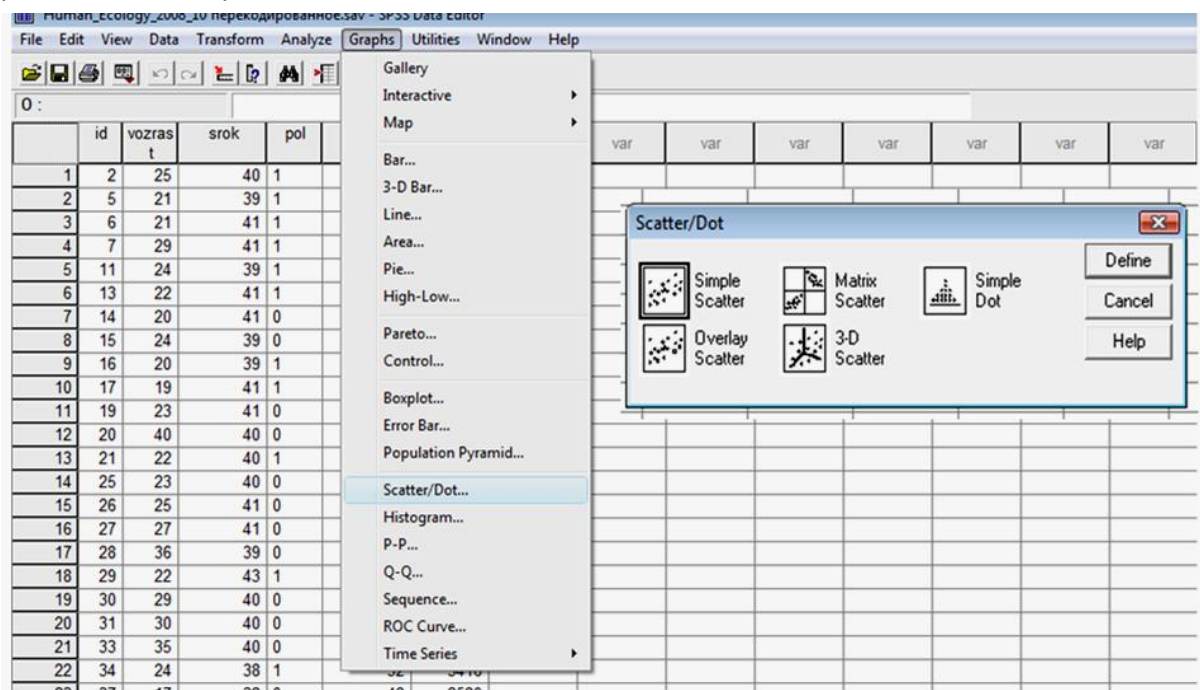


Рисунок 1. Окно «Scatter/Dot».

В появившемся окне «Simple Scatterplot» (рис. 2) можно перемещать переменные из общего левого поля в одно из правых полей, в зависимости от того какую переменную по какой из осей Вы хотели бы разместить. В представленном примере мы внесли длину тела новорожденных в поле оси абсцисс, а переменную «ves» в окно оси ординат. Подобным образом следует поступить с каждым из оставшихся предикторов. Получившиеся скаттерограммы изображены на рис. 3.

На рисунке 3 вверху изображена скаттерограмма взаимосвязи массы тела

новорожденных и длины тела при рождении, из которой видно, что существует линейная связь между переменной «ves» и переменной «dлина» ($R^2=0,694$).

Внизу слева изображена скаттерограмма взаимосвязи массы тела с возрастом матери. На ней видно, что линейная взаимосвязь между этими переменными существует, хотя и слабо выражена: $R^2=0,003$.

Похожая картина наблюдается и в случае зависимости между массой тела и гестационным сроком новорожденных (рис. 3, внизу справа).

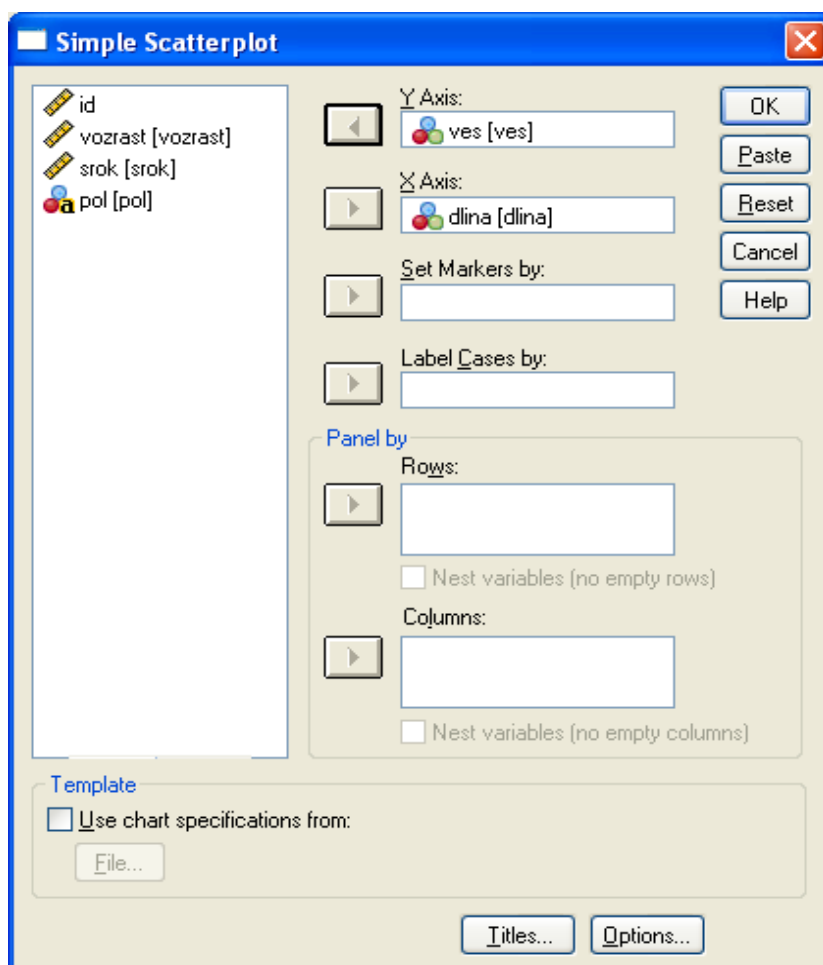


Рисунок 2. Окно «Simple Scatterplot».

Она также носит линейный характер, но несколько более выраженный: $R^2=0,119$. Самым главным при этом является то, что во всех случаях не прослеживается зависимости какого-либо другого характера (квадратической, кубической и т.д.), что привело бы к невозможности использования соответствующей переменной в линейном регрессионном анализе. Степень же линейной взаимосвязи может быть результатом конфаундинг эффекта, суть которого заключается в том, что если какой-либо показатель (конфаундер) связан с одной из независимых переменных и сам по себе влияет на зависимую переменную и его влияние не оценивается одновременно со связанным с ним предиктором, то связь последнего с переменной отклика может быть выявлена неточно [3]. Иногда наличие таких

переменных (конфаундеров), которые не учтены в ходе анализа, или в процессе исследования в целом, могут не только увеличивать или наоборот занижать степень истинной взаимосвязи между переменными, но и нивелировать ее или изменять ее направление. В этом заключается одно из преимуществ множественной регрессии над простой - возможность оценки независимого друг от друга влияния на переменную отклика каждой из переменных-предикторов, включенных в модель.

Кроме двухмерной, SPSS позволяет использовать трехмерную скаттерограмму (3-D scatterplot) для того, чтобы визуальнo оценить взаимосвязь между тремя переменными одновременно («3-D Scatter», рис. 1).

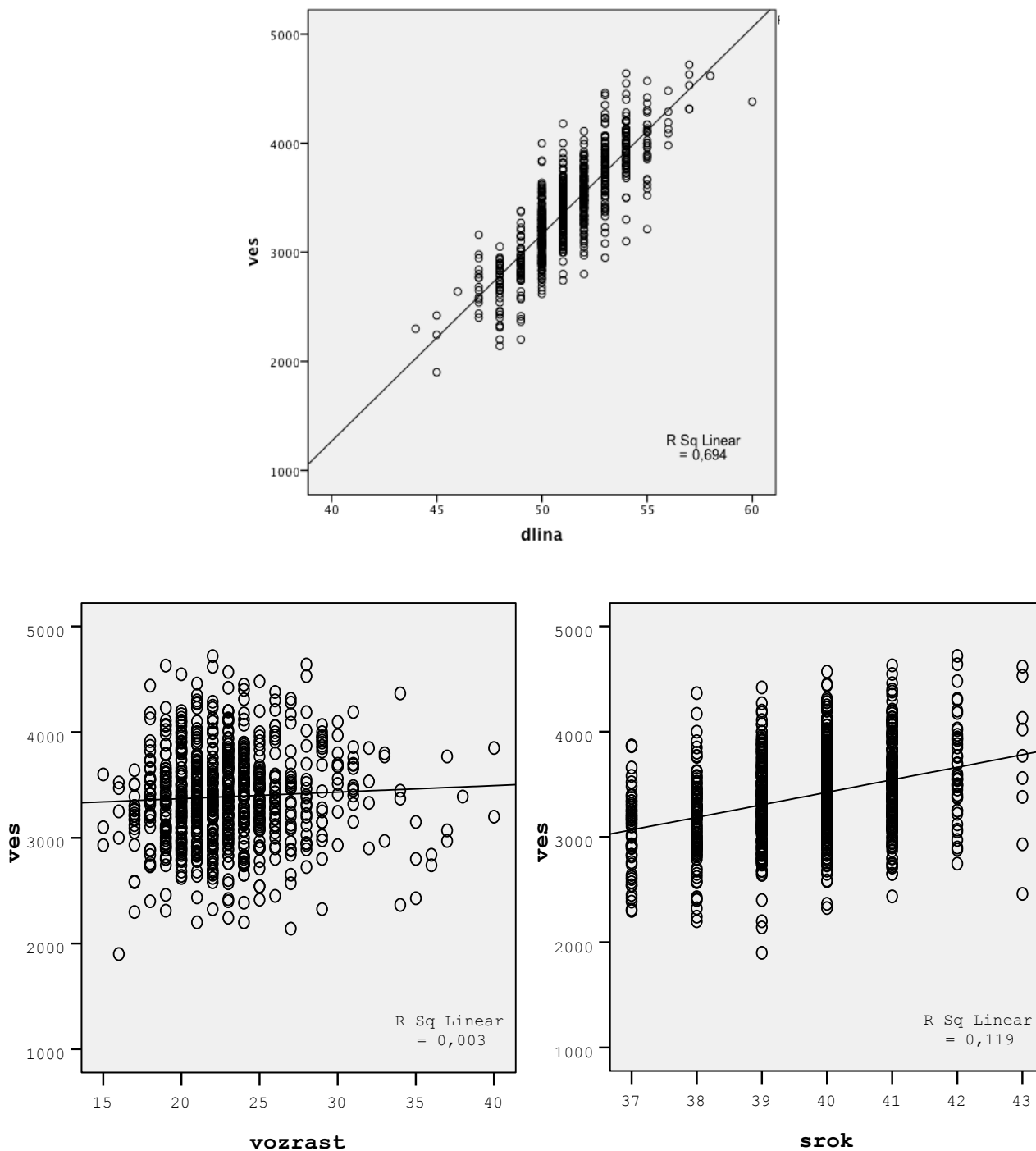


Рисунок 3. Скаттерограммы взаимосвязи между массой новорожденных и их длиной (вверху), между массой новорожденных и возрастом матери (слева внизу), между массой новорожденных и гестационным сроком (справа внизу), в г. Северодвинске.

Помимо наличия линейной взаимосвязи между переменными мы видим из скаттерограмм, что существует по несколько наблюдений с определенными значениями независимых переменных, но с различными значениями зависимых переменных. Другими словами, существует определенный разброс, или рассеяние значений зависимой переменной «ves» в зависимости от определенного значения переменных-

предикторов. Мерой этого разброса в множественной линейной регрессионной модели, также как и в простой линейной регрессии, является сумма квадратов (или сумма вариаций). Разделение суммы квадратов подобно тому же в простой линейной регрессии и соответствует формуле [1, 3]:

$$SS_t = SS_m + SS_r$$

Общая сумма квадратов (total sum of squares SS_t), отражающая общую вариабельность переменной отклика, – это разница между фактическими значениями зависимой переменной и ее средним значением. Сумма квадратов модели (model sum of squares, SS_m), или та вариабельность зависимой переменной, которая объясняется моделью, рассчитывается как разность между значениями зависимой переменной, предсказываемыми моделью, и средним значением. Остаточная сумма квадратов (residual sum of squares, SS_r), отражающая вариабельность зависимой переменной, которая не может быть объяснена моделью (мера неточности построенной модели) равна разнице между фактическими значениями переменной и значениями, предсказанными моделью.

Таким образом, доля общей вариабельности переменной отклика, которую может объяснить регрессионная модель с несколькими переменными-предикторами, выражается в виде коэффициента детерминации (R^2), который рассчитывается и интерпретируется также как и в простой регрессии [1, 3]:

$$R^2 = \frac{SS_m}{SS_t}$$

SPSS рассчитывает значения все этих показателей для множественных моделей автоматически.

Для того, чтобы выполнить множественный регрессионный анализ необходимо проверить соблюдение всех необходимых условий [3-5], к которым относятся:

1. Независимость наблюдений;
2. Непрерывная зависимая переменная;

После того, как SPSS автоматически рассчитает значения всех трех b -коэффициентов и уровень их статистической значимости, мы с определенной степенью неточности (ϵ_i) сможем предсказывать значения массы тела («ves»_{*i*}) для каждого конкретного ребенка (*i*), не только на основании его длины («dlina»_{*i*}), но также в зависимости от гестационного срока («srok»_{*i*}) и возраста матери («vozrast»_{*i*}).

3. Линейная зависимость между переменной отклика и каждой независимой переменной;

4. Дисперсия каждой из независимых переменных >0 ;

5. Отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r >0,9$);

6. Независимость остатков;

7. Нормальное распределение остатков с $M=0$;

8. Гомоскедастичность, или одинаковое рассеяние остатков при любом предсказанном значении зависимой переменной.

Наблюдения в Северодвинском исследовании являются независимыми. Это определяется дизайном исследования. Данное исследование не является исследованием типа «до-после», или исследованием с подбором пар и т.д. Кроме того большое значение имеет правильность создания выборки. В идеале, каждый член популяции должен иметь одинаковую вероятность быть включенным в исследование. Это называется случайным отбором. В результате такого отбора формируется репрезентативная выборка, т.е. выборка, достаточно точно отражающая основные характеристики исходной популяции. Зависимая переменная («ves») измеряется с помощью интервальной шкалы, т.е. непрерывная. Мы выяснили, что условие линейной зависимости между переменной отклика и каждой независимой переменной соблюдается.

Для проверки оставшихся пяти условий нам потребуется SPSS, причем это можно сделать, непосредственно выполнив множественный регрессионный анализ.

Давайте построим множественную регрессионную модель для нашего примера. Она будет иметь следующий вид:

$$\text{«ves»}_i = (b_0 + b_1 \cdot \text{«dlina»}_i + b_2 \cdot \text{«srok»}_i + b_3 \cdot \text{«vozrast»}_i) + \epsilon_i.$$

Для выполнения множественного линейного регрессионного анализа в SPSS необходимо открыть то же самое диалоговое окно «Linear Regression», что и при выполнении простого линейного регрессионного анализа. Для этого на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Regression», затем «Linear». В открывшемся диалоговом окне (рис. 4) нужно выбрать зависимую переменную

«ves», кликнув на нее мышью, и перенести ее в поле «Dependent», путем нажатия на стрелку рядом с этим полем. Все независимые переменные, в нашем случае их три: «dlina», «srok» и «vozrast», должны быть перенесены в поле «Independent». Но при выполнении множественного анализа, когда мы имеем несколько независимых переменных, а не одну, большое значение имеет какие и сколько переменных выбрать и каким способом вводить их в модель. В идеальном варианте выбор переменных и введение их в модель должны быть основаны на результатах ранее проведенных исследований, на каких-либо теориях или гипотезах. Не следует отбирать сотни случайных предикторов, вводить их в модель и смотреть, что из этого получится. Так как в реальности подавляющее большинство предикторов в той или иной степени влияет друг на друга и коррелирует между собой, результаты всякий раз могут быть различными.

Программа SPSS предлагает несколько способов ввода независимых переменных в модель. Каждый из них имеет свои особенности и предпочтителен в тех или иных ситуациях.

Метод форсированного, или одновременного ввода (Forced entry или Enter) – это метод, при котором все независимые переменные вводятся в модель одновременно (одним блоком). Этот метод основан на какой-то определенной теории или гипотезе для включения предикторов в модель, при этом исследователь не может определить порядок введения переменных в модель. Этот метод введения переменных предпочтителен в ситуациях, когда основная цель построения регрессионной модели не предсказание или прогнозирование, а оценка и сравнение степени независимого друг от друга влияния нескольких переменных-предикторов на переменную отклика, т.к. этот способ позволяет устранить конфаундинг эффект со стороны включенных в модель переменных.

При использовании метода иерархического, или блочного ввода (Hierarchical или Blockwise Entry), предикторы также отбираются на основании каких-то имеющихся знаний, однако здесь исследователь сам решает в каком порядке вводить их в модель. Как правило, известные предикторы, влияние которых на переменную отклика уже было доказано в

других исследованиях, вводятся в модель первыми (первым блоком), т.е. в порядке важности или степени их непосредственного влияния на зависимую переменную. После того, как эти переменные уже введены, исследователь может добавить в модель новые, основываясь на определенной гипотезе. Причем новые переменные могут быть добавлены в модель общим блоком, или несколькими блоками (иерархически), или один за другим (пошагово). Это также зависит от цели и задач исследования. Например, если предполагается, что влияние ряда новых предикторов на переменную отклика имеет наибольшую важность, то они могут быть введены первыми и т.д.

Кроме перечисленных двух, SPSS предлагает ряд пошаговых способов введения переменных. Это метод последовательного ввода (Forward), метод пошагового ввода (Stepwise) и метод последовательного исключения (Backward). Особенностью всех пошаговых способов является то, что самостоятельно исследователь только выбирает ряд интересующих его предикторов, а порядок, в котором они будут введены в модель, определяется самой программой исключительно на основании математических критериев. Так, при использовании метода последовательного ввода (Forward) начальная модель содержит только константу (b_0). Затем программа выбирает из предложенных ей предикторов тот, который в наибольшей степени коррелирует с зависимой переменной (следовательно, лучше, чем все остальные, предсказывает ее). Если включение этой переменной статистически значимо улучшает предсказательную способность модели, тогда программа оставляет ее в качестве зависимой переменной и ищет следующий предиктор. Следующим отбирается тот предиктор, который объясняет большую часть оставшейся вариативности зависимой переменной, т.е. той, которая не может быть объяснена предыдущей моделью с одним предиктором (semi-partial correlation). Если после включения этого предиктора в модель ее способность предсказывать зависимую переменную улучшается статистически значимо (R^2 модели увеличивается статистически значимо по сравнению с R^2 предыдущей модели), то второй предиктор остается в модели, а программа ищет

следующий по аналогичной схеме. Когда включение очередного предиктора не приводит к значимому улучшению предсказательной способности модели, он из нее удаляется, и поиск новых предикторов прекращается.

Метод пошагового ввода (Stepwise) в SPSS аналогичен предыдущему, с той лишь разницей, что при включении каждого нового предиктора в модель из нее удаляется наименее сильный предиктор и проверяется, приводит ли это к статистически значимому уменьшению предсказательной способности. Если да, то он возвращается в модель, если нет, то удаляется из нее. Таким образом, регрессионное уравнение постоянно подвергается переоценке для того, чтобы проверить, могут ли какие-то из включенных ранее предикторов быть удалены без ущерба предсказательной способности модели. Наличие такой возможности связано с тем, что значительная часть вариативности зависимой переменной, которая объяснялась ранее включенными предикторами, на самом деле была обусловлена другими переменными (конфаундинг эффект), и после их включения в модель сильно уменьшилась.

Метод последовательного исключения (Backward) – это противоположность метода последовательного ввода. Другими словами, суть его в том же, но программа начинает с введения всех потенциальных предикторов в модель и рассчитывает долю, вносимую каждым из них в предсказательную способность модели (t-тест для каждого предиктора). Если предиктор не вносит статистически значимого вклада в способность модели предсказывать зависимую переменную, он удаляется из модели, и последняя переоценивается. Также подвергаются повторной оценке оставшиеся в модели предикторы.

Пошаговые методы предпочтительнее использовать в тех случаях, когда цель построения множественной регрессионной модели – предсказание значения независимой переменной по значениям нескольких переменных-предикторов, т.е. когда необходимо выбрать по возможности наименьшее количество предикторов, которые обеспечат максимальную точность предсказания. Из всех пошаговых методов метод последовательного исключения предпочтителен, т.к. он несет наименьший риск ошибки второго типа

(наименьшую вероятность исключить из модели предиктор, который на самом деле оказывает влияние на зависимую переменную). С чем это связано? Существуют такие ситуации, когда предиктор оказывает статистически значимый эффект только в присутствии другой переменной в качестве предиктора (suppressor effect) [3]. В этом случае при использовании метода последовательного ввода существует большая вероятность удалить эти переменные из модели, тогда как при использовании метода последовательного исключения эти предикторы в ней останутся.

В целом, при проведении множественного регрессионного анализа рекомендуется избегать пошаговых методов за исключением случаев эксплораторного анализа, т.к. при этом множество методологических решений, которые должны приниматься исследователем на основании уже доказанных данных, теорий и тестируемых гипотез, принимаются программой исключительно на основании математических критериев. Однако то, что программа посчитала неважным или незначительным с математической точки зрения, может иметь огромное теоретическое значение.

Как все-таки вводить переменные в модель? При построении модели всегда опирайтесь на данные, полученные в предыдущих исследованиях. Включайте в модель переменные в порядке их важности, блоками или по-одному. После первоначального анализа повторите регрессию, исключив те переменные, которые не имели значимого влияния в первый раз. Затем, исходя из теоретической важности и статистической значимости, решите, какие переменные должны быть включены в модель. Не нужно стремиться включать максимально возможное число независимых переменных из соображений статистической мощности. Как правило, чем меньше предикторов, тем лучше. Кроме того, включайте только те переменные, для которых имеется хорошее теоретическое обоснование. И не забывайте о достаточном объеме выборки: должно быть не менее 15-20 наблюдений на каждый предиктор [3, 4, 10].

При проведении простого регрессионного анализа уже было выяснено, что «dina» оказывает влияние на переменную отклика «ves» [1].

Две другие переменные, «srok» и «vozrast», согласно нашей гипотезе также могут влиять на массу тела при рождении, хотя и в меньшей степени. Следовательно, используя иерархический метод ввода независимых переменных в модель, первым блоком введем длину, как наиболее важную переменную-предиктор, а вторым блоком две другие. Для этого в уже открытом окне «Linear Regression» с уже обозначенной зависимой переменной «ves» (рис. 4), выделяем переменную «dina» и переносим ее из левого поля в поле «Independent(s)» слева, кликнув на соответствующую стрелку. При этом становится активной кнопка «Next». Нажав на последнюю,

мы открываем окно «Independent(s)» для второго блока (Block 2 of 2), в которое мы переносим две оставшиеся независимые переменные – «srok» и «vozrast». Нажимая на кнопки «Previous» и «Next» можно возвращаться к предыдущему или переходить в следующий блок независимых переменных, если это необходимо. Выпадающее меню под названием «Method» необходимо, если Вы хотите использовать методы пошагового ввода. По умолчанию в нем установлено Enter, т.е. метод форсированного ввода, который можно заменить на требующийся, открыв его и выбрав нужный нажатием.

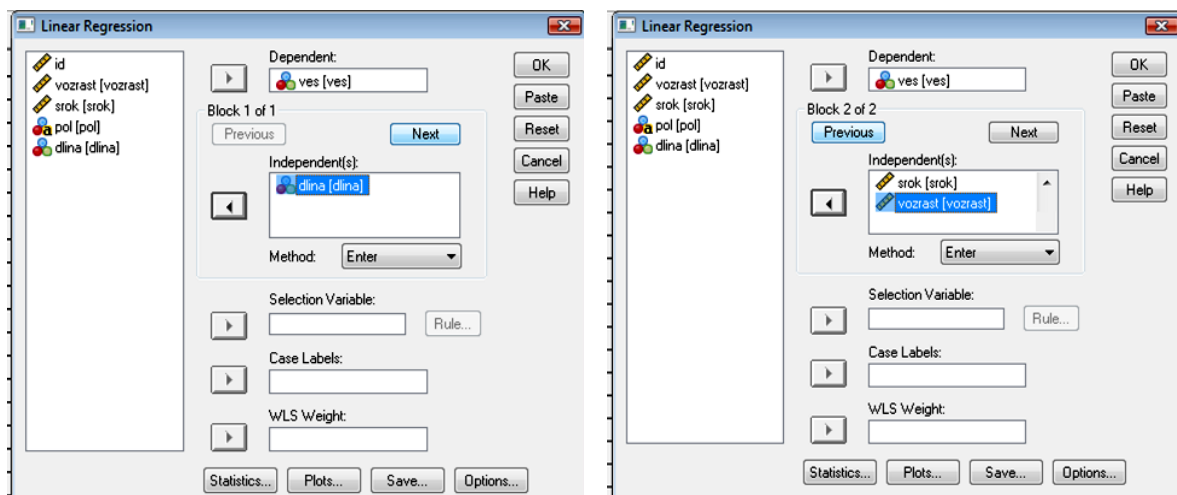


Рисунок 4. Окно «Linear Regression» после введения первого блока независимых переменных (слева) и после второго блока (справа).

После того, как определены зависимая и независимые переменные, а также способ их ввода в модель, в меню «Statistics» (рис. 5) необходимо отметить следующие пункты: Estimates (для оценки параметров путем проверки гипотезы о равенстве параметров «0»), Model fit (для расчета R, R², Adjusted или скорректированного R², критерия F для модели и его статистической значимости), Confidence intervals (для оценки доверительных интервалов параметров модели), Descriptives (показывает средние значения всех переменных и Correlations (корреляционный матрикс), Collinearity diagnostics (для расчета VIF и Tolerance и др. способов оценки мультиколлинеарности), критерий Durbin-Watson (критерий для оценки независимости остатков), Casewise diagnostics (для оценки выскакивающих наблюдений; по умолчанию – это те наблюдения, остатки которых превышают 3 стандартных отклонения; данное значение желательно

изменить на 2) и R squared change (для оценки изменения предсказательной способности модели при изменении числа предикторов или блоков). В меню «Plots» (рис. 6) необходимо отметить Histogram и Normal probability plot (для визуальной оценки нормальности распределения остатков), Produce all partial plots (для проверки наличия линейной зависимости между переменной отклика и каждой из переменных предикторов), а также перенести ZRESID в Y-окно, а ZPRED – в X-окно (построение скаттерграммы зависимости стандартизованных остатков от стандартизованных предсказанных значений для проверки условия гомоскедастичности). В меню «Save» (рис. 7) отмечаем Standardized residuals, Cook's distance, Leverage values, Standardized DfBeta(s), Covariance ratio, что необходимо для диагностики модели (подробнее будет рассмотрена далее). Выполнение множественного регрессионного анализа запускаем нажатием на кнопку «OK».

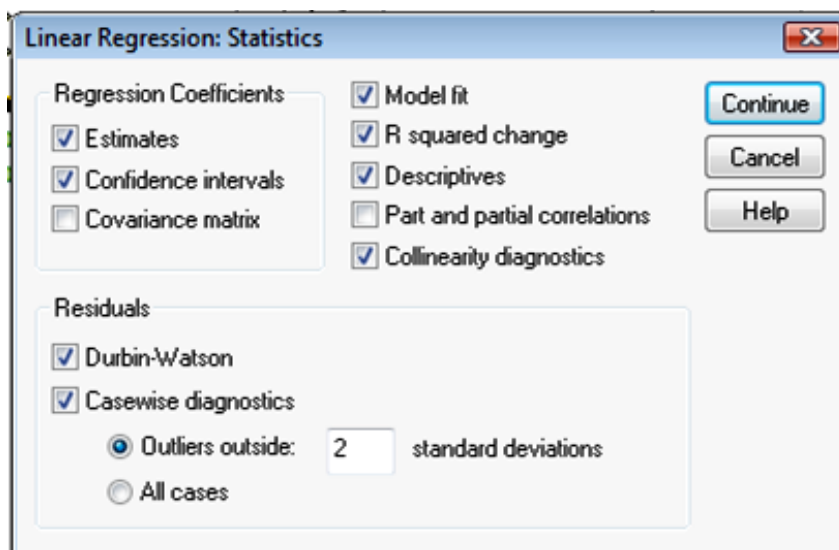


Рисунок 5. Диалоговое окно «Linear Regression: Statistics».

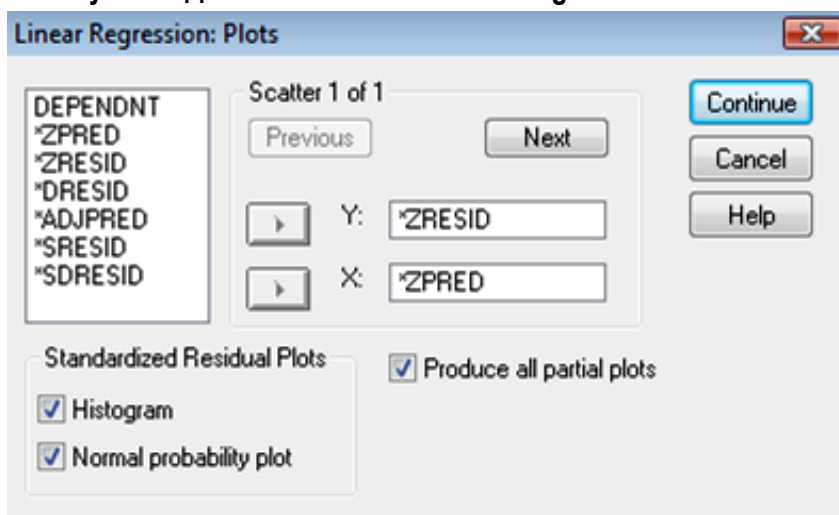


Рисунок 6. Диалоговое окно «Linear Regression: Plots».

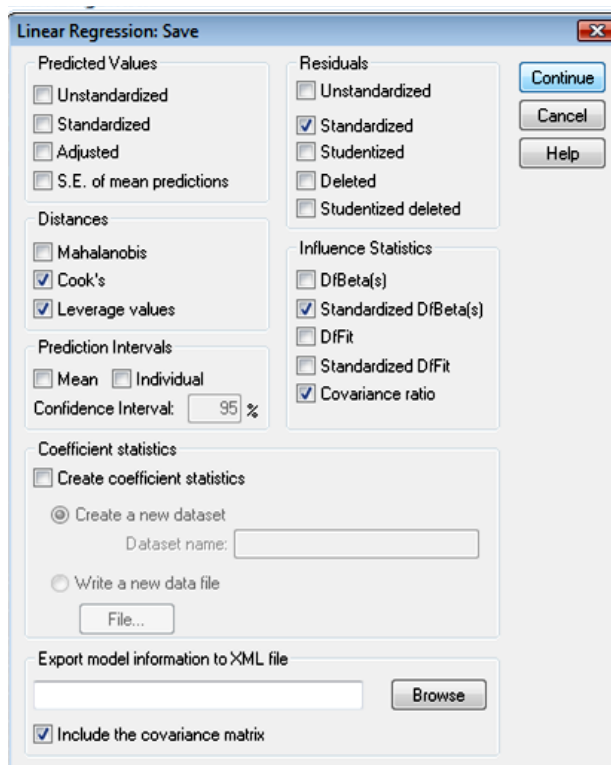


Рисунок 7. Диалоговое окно «Linear Regression: Save».

Оценка результатов анализа. Первые две таблицы аналогичны таковым при проведении простой линейной регрессии [1]. Первая таблица (рис. 8) показывает данные описательной статистики (Descriptive Statistics) для всех четырех переменных, включенных в модель. По значениям стандартных отклонений (Standard deviation) для независимых переменных, представленных в этой таблице, мы можем косвенно судить о значениях их дисперсий. Дисперсия равна квадрату стандартного отклонения. Следовательно, если стандартные отклонения для всех независимых переменных отличаются от 0 (1,913 – для «dlina», 1,266 – для «srok» и 3,655 – для «voзраст»), то и их дисперсии будут отличаться от нуля. Это является четвертым условием множественного регрессионного анализа. Существует другой способ проверки этого условия: открыть окно «Descriptives» (Analyze, Descriptive statistics, Descriptives), переместить все три независимые переменные из левого поля в правое «Variable(s)», отметить в меню «Options» Variance и затем запустить выполнение анализа нажатием на кнопку «ОК». Дисперсии (Variances) всех трех переменных отличаются от нуля.

Вторая таблица (рис. 9) представляет собой корреляционный матрикс (Correlations), показывающий коэффициенты корреляции Пирсона для оценки линейной связи переменных друг с другом и уровень ее статистической значимости, который должен быть умножен на 2, т.к. принято представлять двусторонние тесты (2-tailed), а не односторонние (1-tailed). По этой таблице мы можем проверить пятое условие отсутствия мультиколлинеарности: для нашего примера r – коэффициенты корреляции для независимых переменных «dlina» и «srok», «dlina» и «voзраст», «voзраст» и «srok» - равны 0,327, 0,068 и 0,052 соответственно. Все они меньше 0,9.

Третья небольшая таблица «Variables Entered/Removed», изображенная на рис. 10, показывает, какие переменные вводились (entered) в модель при каждом следующем шаге (если использовались иерархический или пошаговый способы ввода независимых переменных), или исключались (removed) из нее, что бывает в случаях несоблюдения некоторых условий включения переменных.

Таким образом, в нашем примере в первую модель была введена переменная «dlina», а во вторую модель были добавлены переменные «vosrast» и «srok», при этом ни одна переменная из модели не удалялась. Сноска «а» в обоих случаях (и в первой, и во второй модели) говорит о том, что все переменные, которые исследователь предполагал ввести в модель на соответствующем этапе, были в нее включены, т.е. удовлетворяли условию, которое установлено в SPSS по умолчанию: probability of $F > 0,05$ (критерий для включения переменной), но $< 0,01$ (критерий для исключения переменной). Оба этих крайних значения можно изменить, зайдя в меню «Options» в правом нижнем углу окна «Linear Regression» (рис. 4), но обычно этого делать не рекомендуется. Сноска «b» говорит о том, что зависимая переменная в модели «ves».

Таблица «Model Summary» на рис. 11 при множественной линейной регрессии также представляет общую информацию о модели, причем здесь представлена информация сначала о первой с одной независимой переменной «dlina», которую мы вводили первым блоком, а затем о второй модели с тремя предикторами («dlina» плюс переменные из второго блока – «vozras» и «srok»). В этой таблице мы можем видеть, что значение R^2 , для второй модели больше, чем для первой. Следовательно, наша новая модель с двумя дополнительными предикторами объясняет уже не 69,4%, а 70,0% вариабельности массы новорожденного. R^2 стал больше всего на 0,6% (R Square change для модели 2 равен 0,006, рис. 12), но даже такое небольшое увеличение предсказательной способности модели является статистически значимым (Sig. F Change для модели 2 $< 0,001$). R Square change для первой модели, равное значению самого R square (0,694, или 69,4%), показывает на сколько изменяется предсказательная способность при использовании регрессионной модели по сравнению с использованием среднего арифметического в качестве предсказательной модели. Обратим внимание, что коэффициенты детерминации простого регрессионного анализа уже были автоматически указаны на скаттерограммах (рис. 3). И это изменение также статистически значимо (Sig. F Change для модели 1 $< 0,001$).

Другими словами, простая регрессионная модель с одним предиктором «dlina» предсказывает значение зависимой переменной «ves» статистически значимо лучше, чем просто использование средней - 3388,2 (рис. 8), а множественная регрессионная модель с предикторами «dlina», «stok» и «vozrast» - статистически значимо лучше, чем простая модель 1.

В этой же таблице (рис. 11) представлен показатель adjusted R Square (скорректированный R²), значение которого совпадает со значением нескорректированного, или грубого R² для первой модели и несколько ниже последнего для второй

$$\text{adjusted } R^2 = 1 - \left[\frac{(n-1)}{(n-k-1)} \right] \cdot \left[\frac{(n-2)}{(n-k-2)} \right] \cdot \left[\frac{(n+1)}{n} \right] \cdot (1 - R^2),$$

где *n* – количество наблюдений, *k* – количество предикторов в модели, R² – грубое значение коэффициента детерминации.

SPSS рассчитывает значение скорректированного R², используя другую формулу (Wherry's equation) [11]:

$$\text{adjusted } R^2 = [1 - (1 - R^2) \cdot (n-1) / (n-k-1)]$$

Формула Wherry менее благоприятна для кроссвалидации, т.к. она не может предсказать, насколько хорошо модель может предсказывать значения зависимой переменной для других выборок из той же популяции.

Значение критерия Дарбина-Уотсона (Durbin-Watson), указанное в этой же таблице, равно 2,039, что говорит о том, что условие независимости остатков (№6) соблюдается. В идеальном варианте значение критерия должно быть равно 2, но допускаются значения от 1 до 3.

Две следующие таблицы – «ANOVA» (рис. 12), отражающая результаты применения критерия F для проверки значимости модели, и таблица «Coefficients» (рис. 13), представляющая информацию о коэффициентах регрессии, их доверительных интервалах и статистической значимости, – также представляют информацию сначала для первой модели с первым блоком предикторов, а затем для второй модели с двумя блоками. Таким образом, информация о первой модели (Model 1) аналогична информации, полученную при проведении простой линейной регрессии [1] и необходима нам, чтобы оценить, насколько сильное влияние оказало

модели. Скорректированное значение показывает сокращение предсказательной мощности. Грубое значение показателя говорит нам, какая доля вариабельности Y может быть объяснена регрессионной моделью, построенной на данных нашей выборки. Скорректированное значение говорит о том, какую долю вариабельности Y объясняла бы эта модель, если бы она была построена на данных всей популяции, из которой была извлечена выборка [3-5]. Вы можете рассчитать значение скорректированного R² самостоятельно, используя формулу Стейна (Stein's) [3]:

включение в модель новых предикторов. Информация же о второй модели, представляющей наибольший интерес, содержится в таблицах под цифрой 2 (Model 2).

Так, в таблице на рис. 12 под цифрой 2 представлены значения сумм квадратов (суммы квадратов модели, суммы квадратов остатков и общей суммы) и соответствующие степени свободы, необходимые для расчета средних квадратов – Mean Square (отношение суммы квадратов к соответствующему количеству степеней свободы). Значение коэффициента F, равное 673,563 получено путем деления среднего квадрата для модели, отражающего долю вариабельности зависимой переменной, которую можно объяснить нашей моделью, на средний квадрат остатков, отражающий долю вариабельности зависимой переменной, которая не может быть объяснена нашей моделью. Другими словами, если значение коэффициента F больше 1, то доля вариабельности, объясняемая моделью, больше той, которая не может быть ею объяснена, и чем больше это значение по сравнению с единицей, тем лучше наша модель. Если полученное значение F превышает критическое, которое определяется для соответствующих степеней свободы (в нашем случае количество степеней свободы (degrees of freedom, df = 865 и 3, рис. 12) и которое можно найти в

соответствующих таблицах в справочниках, это означает, что регрессионная модель статистически значима при соответствующем уровне значимости (чаще всего это 5% уровень). SPSS автоматически сравнивает фактическое значение F с критическим и представляет абсолютный уровень его статистической значимости – Sig. (в нашем случае $p < 0,001$).

Таблица регрессионных коэффициентов (рис. 13) представляет абсолютные значения константы (b0) и регрессионных коэффициентов для каждого предиктора (Unstandardized Coefficient, B), а также уровень их статистической значимости (Sig.), полученный в результате проверки нулевой гипотезы о равенстве каждого из них нулю с помощью критерия Стьюдента (t-тест). Таким образом, переменные «dlina» и «srok» оказывают статистически значимое влияние на массу тела новорожденного, т.е. нулевая гипотеза о равенстве их регрессионных коэффициентов нулю отвергается при 5% уровне значимости, в то время как возраст матери не оказывает статистически значимого влияния. Уровень Sig. для этой переменной равен 0,684. Это говорит о том, что на самом деле с вероятностью 68,4% коэффициент регрессии для этой переменной равен нулю, следовательно, при 5% уровне значимости мы принимаем нулевую гипотезу.

Значения константы и коэффициентов регрессии для каждой переменной интерпретируются таким же образом, как и в простой линейной регрессии. Значение константы показывает значение переменной отклика, если значение предиктора будет равно нулю. Значение коэффициента регрессии показывает, насколько увеличится значение переменной отклика, если значение предиктора увеличится на единицу. На примере модели 2 (рис. 13) видим, что масса тела новорожденных увеличится на 183,8 см при увеличении длины при рождении на 1 см.

Следует отметить, что значение коэффициента регрессии для переменной «dlina» уменьшилось с 189,83 (в первой модели) до 183,85 (во второй модели). Такое часто бывает с коэффициентами при включении новых переменных в модель. Это обусловлено тем, что частично влияние длины тела на массу объяснялось влиянием гестационного срока (конфаундер) и,

возможно, возрастом матери, и после включения последних в многофакторный анализ их влияние было устранено.

Кроме того, в связи с тем, что регрессионные коэффициенты измеряются в тех же единицах, что и сами переменные, для сравнения степени влияния каждого из них на переменную отклика они не могут быть использованы (размер коэффициента зависит от единиц измерения). Для этой цели можно использовать стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients), единицы измерения которых одинаковы – количество стандартных отклонений. Стандартизованные коэффициенты показывают, на сколько стандартных отклонений увеличивается переменная отклика при увеличении предиктора на одно стандартное отклонение. Так, мы видим, что влияние длины тела (станд. $b = 0,807$) на массу новорожденного практически в 10 раз превышает степень влияния гестационного срока (станд. $b = 0,082$).

Помимо уровня статистической значимости коэффициентов таблица представляет их 95% доверительные интервалы (95% Confidence Interval for B). Они говорят о том, в каких пределах с 95% вероятностью находится популяционное значение коэффициента. Чем шире интервал, тем менее точно значение коэффициента b отражает его значение для генеральной совокупности, которой соответствует изучаемая выборка, и наоборот. В тоже время, по тому включает ли интервал 0 или нет, мы можем также судить о статистической значимости соответствующего коэффициента. Если с 95% вероятностью коэффициент не может быть равен нулю (интервал не включает 0), то он статистически значим и наоборот. Так, для переменной «vosrast» 95% доверительный интервал от -5,275 до 3,463, т.е. включает 0, что, также как и значение $p = 0,684$, свидетельствует об отсутствии значимости при 5% уровне. В данном примере коэффициент регрессии переменной «dlina» для генеральной совокупности будет с 95% надежностью находиться в пределах от 175,0 до 192,6 см.

Таблица коэффициентов кроме всего перечисленного представляет информацию о значениях VIF и толерантности (Tolerance), которые необходимы для проверки пятого условия отсутствия мультиколлинеарности. Для соблюдения этого условия необходимо,

чтобы все значения VIF были менее 10, а Tolerance, которое обратно пропорционально VIF ($Tolerance = 1/VIF$), – более 0,1 [3-5]. Таким образом, мы еще раз подтвердили, что условие отсутствия мультиколлинеарности в нашем примере соблюдается (рис. 13).

В таблице на рис. 14 представлены те наблюдения, остатки которых выходят за пределы трех стандартных отклонений (если Вы не меняли установленное в SPSS по умолчанию значение 3 в графе Casewise diagnostics, меню «Statistics») или двух, (если это значение было изменено на 2, как в нашем случае, и как рекомендуется делать). Такие случаи называют «выскакивающими» (outliers). Число случаев, остатки которых выходят за пределы двух или трех стандартных отклонений, не должно превышать 5% или 1% от общего объема выборки, соответственно. В противном случае наша модель плохо соответствует имеющимся данным или обладает низкой предсказательной точностью. Кроме того, необходимо обращать внимание на знаки этих остатков: число положительных значений должно быть примерно равно числу отрицательных. Если остатки почти всех «выскакивающих» случаев имеют одинаковый знак, то эти случаи требуют отдельного рассмотрения, т.к. представляют собой в своем роде обособленный класс. В нашем исследовании имеется 6 случаев, остатки которых выходят за пределы 2 стандартных отклонений, что составляет 0,7%, что значительно меньше 5%, причем четыре остатка имеют знак «-» и два – знак «+». Таким образом, наша модель вполне соответствует перечисленным требованиям.

Существуют и другие способы оценить наличие «выскакивающих» случаев. Один из них визуальный: мы можем увидеть их на скаттерограмме, хотя в случае с множественной регрессионной моделью это может представлять некоторые трудности. Второй способ: посмотреть у скольких наблюдений стандартизованные остатки, которые были сохранены в базе при выполнении анализа под названием «ZRE», выходят за пределы $-/+ 1,96$ (должно быть не более 5% от выборки), за пределы $-/+ 2,58$ (не более 1%) или за пределы $-/+ 3,29$ (не более 0,1%).

Помимо «выскакивающих» случаев, существуют так называемые случаи,

оказывающие сильное влияние на модель (influential cases) [3]. Это такие случаи, которые тем или иным образом отличаются от общей массы наблюдений и оказывают сильное влияние на параметры модели: значение константы, регрессионных коэффициентов, их статистическую значимость и т.д. Другими словами, они смещают регрессионную прямую на себя, в результате чего размер их остатков не отличается значительно от остальных. Если такой случай или случаи исключить из анализа и построить новую модель без них, то параметры ее значимо изменятся. Выявление таких случаев необходимо для того, чтобы определить, насколько устойчива модель, т.е. не смещена ли она под влиянием отдельных наблюдений. Для этой цели SPSS для каждого отдельного наблюдения рассчитывает и сохраняет несколько коэффициентов, позволяющих оценить степень его влияния на модель. Это Cook's distance или дистанция Кука (сохраняется в базе под названием «COO»), Leverage или «рычаг» (в базе – «LEV»), DfBeta и стандартизованный DfBeta для константы и каждого из предикторов («SDB»).

Cook's distance позволяет оценить степень влияния каждого случая на модель в целом. Принято, что случаи, для которых этот коэффициент имеет значение больше 1, являются «оказывающими сильное влияние» и требуют отдельного рассмотрения [12].

Второй мерой является Leverage. Этот показатель также оценивает влияние каждого фактического значения переменной отклика на предсказываемые значения, но является несколько более чувствительным, чем дистанция Кука. Среднее значение этого показателя рассчитывается по формуле:

$$(k + 1)/n,$$

где k – количество предикторов в модели, а n – число наблюдений.

Leverage для каждого случая может принимать значения от 0 (случай не оказывает никакого влияния на модель вообще) до 1 (случай имеет абсолютное влияние на предсказание). В идеале, если никакие наблюдения не оказывают сильного влияния на модель, значения этого показателя должны быть близки к его среднему значению (см. формулу выше). Следует обращать внимание

на случаи, имеющие значение Leverage, в два [13] или в три раза [14] превышающее среднее значение, т.к. они могут оказывать сильное влияние на модель. Однако необходимо отметить, что не всегда случаи с большим значением Leverage влияют на регрессионные коэффициенты, т.к. при его расчете используются единицы зависимой переменной, а не переменных-предикторов.

Если выполнить регрессионный анализ, исключив какой-либо случай, оказывающий влияние на модель, регрессионные коэффициенты модели изменятся. По этой разнице можно судить о степени влияния отдельного случая на модель и ее предсказательную способность. Разница между параметром модели, полученным при выполнении регрессионного анализа на всей выборке, и этим же параметром, полученным после исключения из анализа отдельного случая, рассчитывается в SPSS и сохраняется в базе под названием DFBeta для каждого случая и для каждого регрессионного коэффициента, включая константу (b_0). Таким образом, оценив значения DFBetas, мы также можем выявить случаи, оказывающие влияние на регрессионную модель. Но здесь опять же необходимо учитывать: размер показателей будет зависеть от единиц измерения каждой из независимых переменных, и поэтому сложно определить универсальное критическое значение показателя, выше которого случаи будут считаться «оказывающими сильное влияние на модель». В связи с этим рекомендуется использовать стандартизованные показатели (standardized DFBeta) и их пороговое значение, равное, согласно различным источникам, $>|1|$ или $>|2|$ [3, 14].

Последний показатель для оценки влияния отдельных случаев на предсказательную способность модели – это CVR (covariance ratio). Он показывает, как влияет каждый отдельный случай на дисперсию (точность регрессионных коэффициентов). В идеальном варианте значение показателя должно быть близко к 1. Случаи, для которых $CVR > 1 + [3(k+1)/n]$, где k – количество предикторов в модели, n – объем выборки, уменьшают дисперсию регрессионных коэффициентов, т.е. их удаление ухудшит точность оценки параметров. Удаление же случаев, для которых $CVR < 1 - [3(k+1)/n]$, приводит к

улучшению точности оценки параметров модели [3].

Таблица «Residuals Statistics» на рис. 15 частично представляет информацию, необходимую для выявления случаев, оказывающих сильное влияние на модель. В ней представлены минимальные (Minimum) и максимальные (Maximum) значения ряда показателей, их средние значения (Mean) со стандартным отклонением (Std. Deviation) и число наблюдений (N), на основании которых они рассчитывались. Нам в первую очередь интересуют такие показатели, как Cook's distance и Leverage, а именно их максимальные значения. Так, значения дистанции Кука для всех наблюдений в нашем примере находятся в пределах от 0,000 до 0,032 (все значительно меньше единицы), что говорит об отсутствии случаев, оказывающих сильное влияние на модель. Об этом же свидетельствует и крайнее значение Leverage. Оно равно 0,054, т.е. не превышает 3,004, рассчитанное по формуле: $3 + (3+1)/869$. Таким образом, оба показателя говорят о том, что в нашем примере нет случаев, оказывающих сильное влияние.

Эти, а также ряд других описанных выше показателей, были рассчитаны при выполнении анализа и сохранены в базе для каждого наблюдения (рис. 16). Расположив наблюдения в возрастающем, а затем убывающем порядке для каждой из переменных, мы можем легко увидеть крайнее значение каждого из показателей и сравнить их с пороговыми. Для этого необходимо нажать правой кнопкой мыши на название соответствующей переменной и в появившемся окне выбрать «Sort Ascending» для расположения случаев по возрастанию значений этой переменной, или «Sort Descending» для расположения их в убывающем порядке (рис. 16). После выполнения этого алгоритма для четырех стандартизованных DFBeta (для константы и трех регрессионных коэффициентов), мы видим, что их значения для всех случаев не превышают $|1|$. Все значения CVR (в базе COV) находятся в пределах от 0,950 до 1,038, т.е. достаточно близко к единице. Но существует ряд случаев, значение CVR для которых превышает $1 + [3(3+1)/869]=1,014$ ($n=39$). Другими словами, их удаление ухудшает предсказательную точность модели.

Случаев со значением $CVR < 1 - [3(3+1)/869] = 0,986$ в нашем примере не было.

Помимо диагностики случаев, оказывающих сильное влияние на модель, таблица на рис. 16 несет описательную информацию о предсказываемых значениях зависимой переменной (Predicted Value), их стандартизованных (Std. Predicted Value) и скорректированных (Adjusted Predicted Value) значениях, остатках (Residual), стандартизованных остатках (Std. Residual) и т.д. При желании, SPSS также позволяет

рассчитать и сохранить значения этих переменных для каждого наблюдения (рис. 7).

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
ves	3388,20	435,806	869
dlina	51,18	1,913	869
srok	39,70	1,268	869
voznrast	22,83	3,655	869

Рисунок 8. Описательная статистика.

Correlations

		ves	dlina	srok	voznrast
Pearson Correlation	ves	1,000	,833	,346	,052
	dlina	,833	1,000	,327	,068
	srok	,346	,327	1,000	,052
	voznrast	,052	,068	,052	1,000
Sig. (1-tailed)	ves	.	,000	,000	,064
	dlina	,000	.	,000	,022
	srok	,000	,000	.	,065
	voznrast	,064	,022	,065	.
N	ves	869	869	869	869
	dlina	869	869	869	869
	srok	869	869	869	869
	voznrast	869	869	869	869

Рисунок 9. Коэффициенты корреляции для переменных «ves», «dlina», «srok» и «voznrast».

Variables Entered/Removed(b)

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	dlina(a)	.	Enter
2	voznrast, srok(a)	.	Enter

a All requested variables entered.

b Dependent Variable: ves

Рисунок 10. Переменные, включенные и удаленные из модели.

Model Summary^f

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,833 ^a	,694	,694	241,115	,694	1968,686	1	867	,000	
2	,837 ^b	,700	,699	239,017	,006	8,644	2	865	,000	2,039

a. Predictors: (Constant), dlina

b. Predictors: (Constant), dlina, voznrast, srok

c. Dependent Variable: ves

Рисунок 11. Общие сведения о модели.

ANOVA^c

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1,1E+008	1	114452353,3	1968,686	,000 ^a
	Residual	50404283	867	58136,428		
	Total	1,6E+008	868			
2	Regression	1,2E+008	3	38480000,39	673,563	,000 ^b
	Residual	49416636	865	57129,058		
	Total	1,6E+008	868			

a. Predictors: (Constant), dlina

b. Predictors: (Constant), dlina, vozrast, srok

c. Dependent Variable: ves

Рисунок 12. Результат применения критерия F для определения значимости регрессионной модели.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
1	(Constant)	-6326,624	219,104		-28,875	,000	-6756,660	-5896,589		
	dlina	189,831	4,278	,833	44,370	,000	181,434	198,229	1,000	1,000
2	(Constant)	-7116,955	292,725		-24,313	,000	-7691,489	-6542,420		
	dlina	183,849	4,495	,807	40,898	,000	175,026	192,671	,890	1,123
	srok	28,143	6,784	,082	4,149	,000	14,829	41,458	,892	1,121
	vozrast	-,906	2,226	-,008	-,407	,684	-5,275	3,463	,994	1,006

a. Dependent Variable: ves

Рисунок 13. Таблица регрессионных коэффициентов.

Casewise Diagnostics(a)

Case Number	Std. Residual	ves	Predicted Value	Residual
436	3,512	4180	3340,61	839,390
709	-3,360	3212	4015,19	-803,189
717	-3,222	2200	2970,20	-770,196
743	-3,169	2950	3707,40	-757,401
789	3,531	3998	3154,04	843,955
796	-3,424	3100	3918,49	-818,488

a. Dependent Variable: ves

Рисунок 14. Таблица «выскакивающих» случаев.

Residuals Statistics^a

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	1998,29	5044,29	3388,20	364,685	869
Std. Predicted Value	-3,811	4,541	,000	1,000	869
Standard Error of Predicted Value	8,473	43,484	15,363	5,195	869
Adjusted Predicted Value	1992,05	5062,26	3388,27	364,825	869
Residual	-818,488	843,955	,000	238,603	869
Std. Residual	-3,424	3,531	,000	,998	869
Stud. Residual	-3,432	3,534	,000	1,001	869
Deleted Residual	-822,279	845,626	-,075	239,826	869
Stud. Deleted Residual	-3,454	3,558	,000	1,002	869
Mahal. Distance	,092	27,730	2,997	3,097	869
Cook's Distance	,000	,054	,001	,003	869
Centered Leverage Value	,000	,032	,003	,004	869

a. Dependent Variable: ves

Рисунок 15. Таблица анализа остатков.

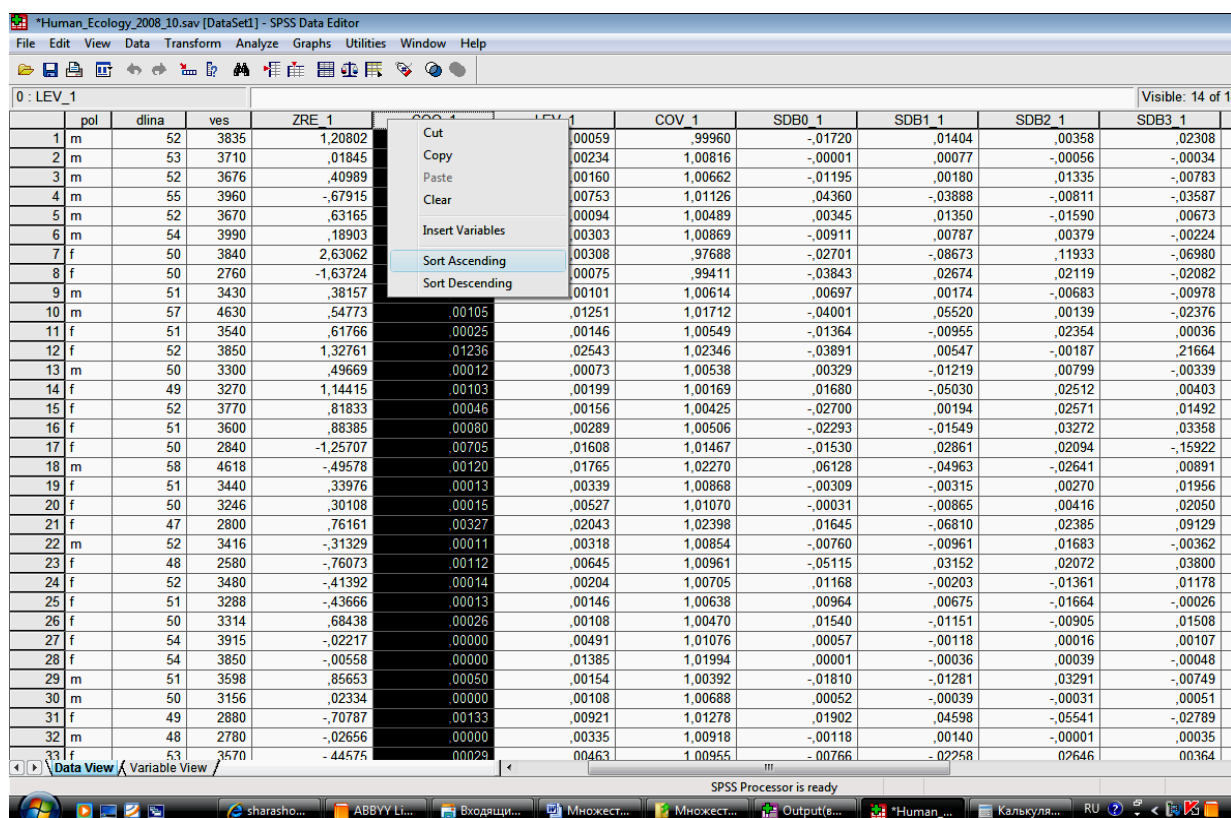


Рисунок 16. Вид в базе данных выбранных показателей, рассчитанных при проведении множественного линейного регрессионного анализа SPSS.

После ряда таблиц, которых мы только что рассмотрели, следует графическая информация, также необходимая, главным образом для проверки оставшихся условий выполнения регрессионного анализа. Одно из таких условий (№7) – нормальное распределение остатков с $M=0$. SPSS предлагает оценить нормальность распределения остатков графическим способом. На рис. 17 и 18 представлены гистограмма и квантильная диаграмма остатков, соответственно. Кроме того, на гистограмме указаны значения $M = 1,39E-15$, что равно $1,39/10^{15}$, стандартное отклонение и объем выборки. Мы видим, что распределение остатков очень близко к нормальному, а M к нулю.

Более точно нормальность распределения остатков можно проверить с помощью уже известных нам критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка [3-5, 15], но для этого сначала нужно рассчитать эти остатки для каждого наблюдения, что делается SPSS автоматически непосредственно при проведении регрессионного анализа, если в меню «Save» выбрать unstandardized residuals (рис. 7). В результате в базе SPSS появляется новая переменная «REZ», нормальность распределения которой и необходимо проверить. При проверке соблюдения этого условия для

нашего примера (Analyze, затем Descriptive statistics, затем Explore, где нужно перенести переменную «REZ» в окно «Dependent List», а в меню «Plots» отметить Histogram и Normality plots with test, вернуться назад нажатием на «continue» и запустить анализ нажатием на «OK») мы видим, что среднее арифметическое (M) равно 0,00 (рис. 19), медиана несколько больше, чем среднее, но модули коэффициентов асимметрии и эксцесса менее 1. Согласно тесту Kolmogorov-Smirnov с поправкой Lillefors [16] распределение не отличается от нормального, в то время как тест Shapiro-Wilk говорит об обратном (рис. 20). Критерий Шапиро-Уилка является наиболее мощным из тестов для проверки нормальности распределения и при значительном объеме выборки может быть чувствительным даже к минимальным отклонениям, которые не должны являться препятствием к применению множественного регрессионного анализа, поэтому рекомендуется также строить графики и визуально оценивать распределение остатков [3]. Посмотрев на гистограмму и квантильную диаграмму (рис. 21), мы видим, что распределение остатков незначительно отличается от нормального. Таким образом, это условие регрессионного анализа также можно считать выполненным.

Histogram

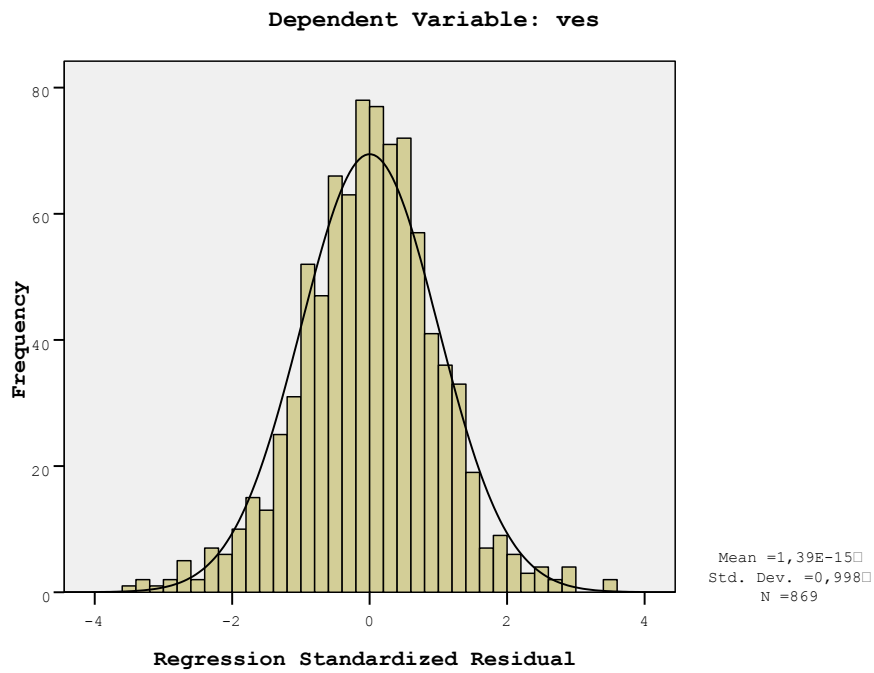


Рис. 17. Гистограмма, отражающая распределение стандартизованных остатков с кривой нормального распределения.

Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual

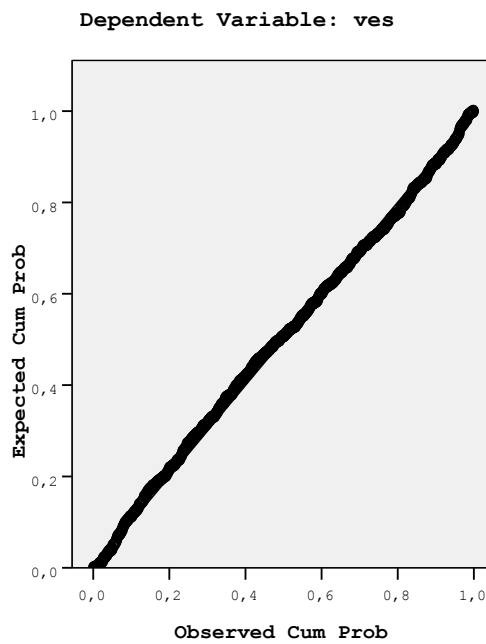


Рисунок 18. Квантильная диаграмма остатков.

Descriptives			Statistic	Std. Error
Unstandardized Residual	Mean		,0000000	8,09406777
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-15,8862330	
		Upper Bound	15,8862330	
	5% Trimmed Mean		1,9280075	
	Median		4,4097743	
	Variance		56931,608	
	Std. Deviation		238,6034530	
			3	
	Minimum		-818,48775	
	Maximum		843,95542	
	Range		1662,44318	
	Interquartile Range		292,99379	
	Skewness		-,112	,083
	Kurtosis		,774	,166

Рисунок 19. Результаты описательной статистики для переменной «REZ».

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Unstandardized Residual	,027	869	,155	,993	869	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Рисунок 20. Результаты тестов на нормальность распределения для переменной «REZ».

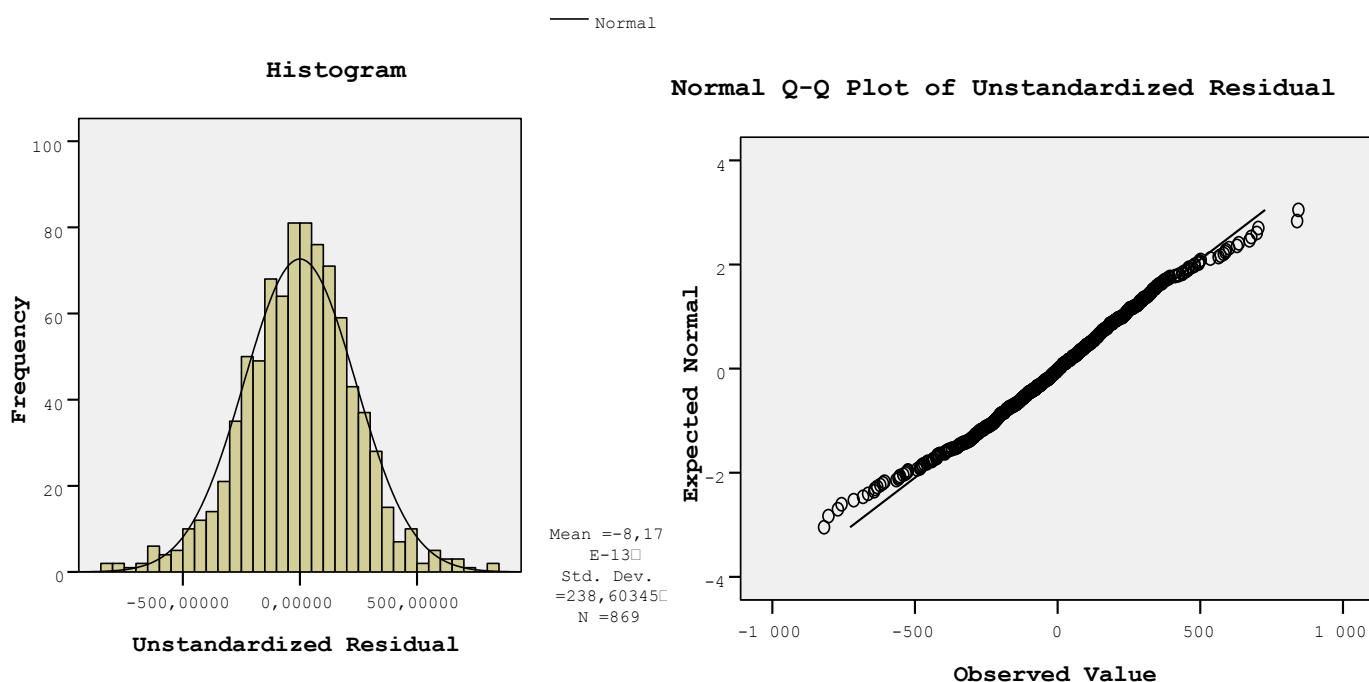


Рисунок 21. Гистограмма (слева) и квантильная диаграмма (справа) переменной «REZ».

Следующий график (рис. 22), или скаттерграмма, показывает, как распределены остатки в зависимости от предсказываемых значений зависимой переменной. Она необходима для проверки восьмого условия или наличия гомоскедастичности. В идеале график должен представлять собой как можно более дезорганизованный разброс точек, напоминая облако, но не должен иметь форму треугольника, двух облаков и т.д., что означало бы наличие гетероскедастичности [3-5]. В таком случае предсказательная способность регрессионной модели имела бы различную степень точности при различных уровнях зависимой переменной. Для нашего исследования это последнее условие также соблюдено.

Затем программой представляются три скаттерграммы, отражающие зависимость между переменной отклика и каждым из предикторов. Мы уже оценивали такие скаттерграммы для всех независимых переменных, строив их с помощью меню «Graphs», когда определяли линейность их взаимосвязи с массой тела, поэтому повторно их представлять не будем. Таким образом, можно избежать предварительного построения данных скаттерграмм «вручную» перед проведением регрессионного анализа, а проверить наличие линейной взаимосвязи переменной отклика с каждой из независимых переменных, непосредственно выполнив его.

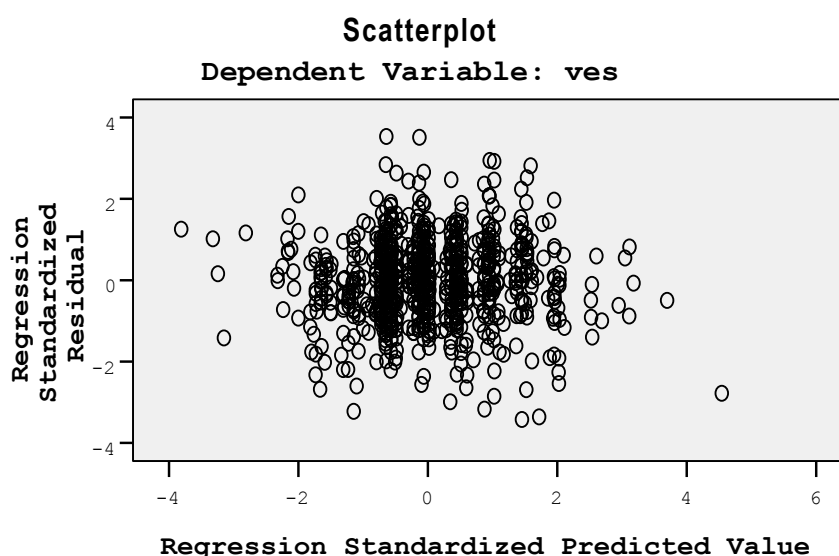


Рисунок 22. Разброс стандартизованных остатков в зависимости от стандартизованных предсказанных значений.

Еще один важный вопрос: что делать, если предиктор представлен в виде категориальной переменной? Можно ли включить, например, пол новорожденного в качестве еще одной независимой переменной в регрессионный анализ в нашем исследовании? Это возможно, причем, если предиктор имеет только две возможные категории (бинарная переменная), как пол в нашем примере, то нужно всего лишь закодировать их в виде 0 и 1 и включить в таком виде в анализ. Когда переменные имеют более, чем две категории, например уровень образования (таб. 1), процедура введения их в модель несколько усложняется. В таких случаях необходимо создавать дамми-переменные (*dummy variables*), что также является способом кодирования категориальной переменной через нули и единицы [17]. В результате мы получим

несколько дамми-переменных, а именно на одну меньше, чем количество категорий. Для того чтобы создать такие переменные, необходимо выполнить следующие шаги:

1. Определить количество дамми-переменных для категориального признака, вычитая один из количества категорий;
2. Определить так называемую контрольную или референс-катеорию, с которой будут сравниваться все остальные (желательно, чтобы это была наибольшая по объему группа людей). Эта группа будет закодирована 0 во всех дамми-переменных;
3. Создать дамми-переменную для каждой из категорий, кроме контрольной, обозначив наличие данной категории 1, а отсутствие 0 (рис. 23, 24)
4. Включить дамми-переменные в регрессионный анализ.

Таблица 1.

Создание двух «Dummy» переменных для признака «Образование» с 3 категориями.

Образование, категории	«Dummy» переменные	
	Ср. специальное	Высшее
Среднее	0	0
Ср. специальное	1	0
Высшее	0	1

Для создания каждой дамми-переменной в SPSS необходимо использовать меню «Transform», затем выбрать «Transform into different variables», в результате чего откроется одноименное диалоговое окно (рис. 24). В левом поле необходимо выбрать необходимую категориальную переменную и перенести ее в правое поле, нажав на стрелку. Введя название соответствующей дамми-переменной под «Name», например «sred_spec» для категории «средне-специальное», и краткое описание этой новой переменной под «Label», например «дамми-переменная для категории средне-специальное образование», нажимаете на кнопку «Change». Затем, нажав на кнопку «Old and New Variables», открываете соответствующее окно (рис. 25). В левой половине окна (Old Value) необходимо последовательно вводить значения категорий исходной категориальной переменной, т.е. «образование», а в правой половине (New Value) – новое обозначение соответствующей категории в соответствии с принципом, описанным выше. Для дамми-переменной «sred_spec» категория «средне-специальное» должна принять значение 1, а остальные, т.е. «среднее» и «высшее» – нулями. После обозначения каждой категории нужно нажимать на кнопку «Add» для добавления ее в поле справа «Old→New». После того, как все категории для соответствующей дамми-переменной закодированы через нули и единицы, нажимаете на «Continue», а затем на «OK». В базе SPSS появляется соответствующая дамми-переменная, для которой в разделе «Values» в режиме «Variable View» необходимо подписать, что было закодировано 1 (средне-специальное образование), а что 0 (среднее и высшее образование). Такую процедуру нужно выполнить для каждой дамми-переменной, т.е. в случае с образованием еще один раз (для высшего образования). Для среднего, как вы

помните, дамми-переменная не создается, т.к. оно является референс-категорией.

В регрессионную модель в качестве предиктора вводится уже не переменная «образование» с тремя категориями, а две дамми-переменные: «средне-специальное образование» и «высшее образование». В результате мы получим регрессионные коэффициенты для каждой из дамми-переменных с достигнутым уровнем значимости, исходя из которых мы сможем определить, оказывает ли влияние на зависимую переменную соответствующая категория интересующей нас переменной по сравнению с референс-категорией или нет (уровень статистической значимости, p), и в каком направлении (знак регрессионного коэффициента). Также мы можем сравнить значимость влияния на переменную отклика каждой из категорий, кроме референс-категории, используя значения стандартизованных коэффициентов регрессии (чем модуль больше, тем более сильное влияние). Значение коэффициента само по себе интерпретировать достаточно сложно. Оно необходимо для представления регрессионной модели в виде уравнения, особенно если целью регрессионного анализа является прогнозирование.

Попробуем включить в нашу модель пол ребенка. Это единственная номинальная (а более точно бинарная) переменная, информация о которой была собрана в ходе Северодвинского исследования, и которая вполне может влиять на вес новорожденного. Также попробуем исключить переменную «vozrast», которая по результатам уже проведенного множественного регрессионного анализа не оказывала статистически значимого влияния на переменную отклика. Результаты представлены в таблице 2. Мы можем видеть, что мужской пол, который был закодирован единицей, не оказывает статистически значимого влияния на вес новорожденного, т.к. 95% доверительный интервал для коэффициента регрессии включает 0. Кроме того, добавление пола ребенка в качестве предиктора к длине и гестационному сроку не приводит к улучшению предсказательной способности модели ($\Delta R^2 < ,001$; $p = ,469$).

Таким образом, мы знаем, для чего и как проводить множественный линейный

регрессионный анализ с использованием SPSS и как правильно интерпретировать полученную в результате анализа информацию. Но очень важно перед тем, как докладывать результаты исследования, проверить, соответствует ли модель имеющимся выборочным данным или она подвержена влиянию ряда атипичных наблюдений. Это так называемая диагностика

модели, которая включает в себя оценку остатков, «выскакивающих случаев» и случаев, оказывающих сильное влияние на модель. Диагностика модели производится для оценки качества модели, а не для нахождения тех или иных наблюдений, исключение которых превратит недостоверные параметры в достоверные [18].

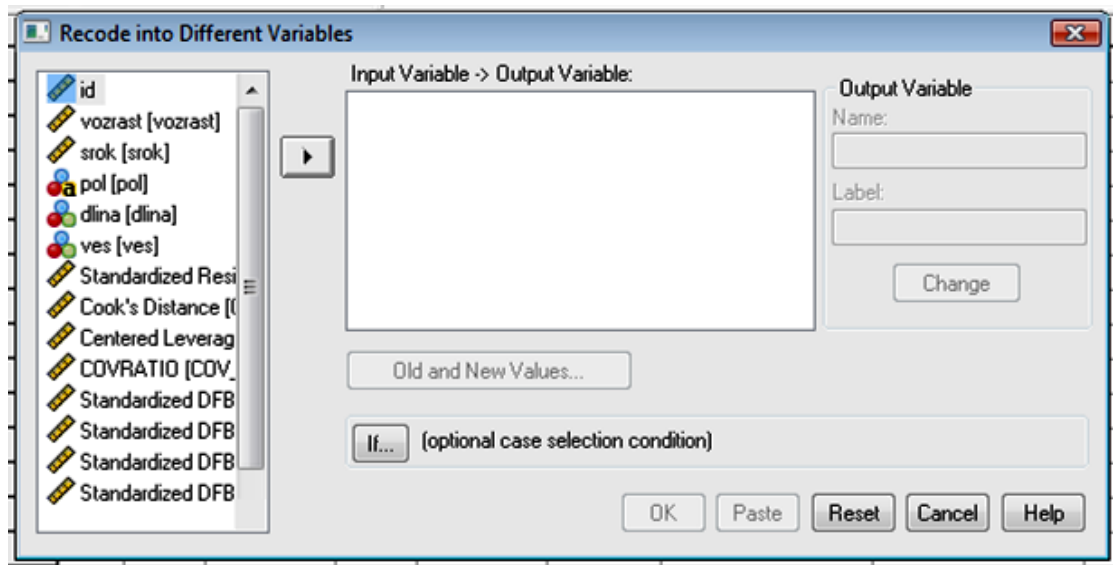


Рисунок 23. Диалоговое окно «Recode into Different Variables».

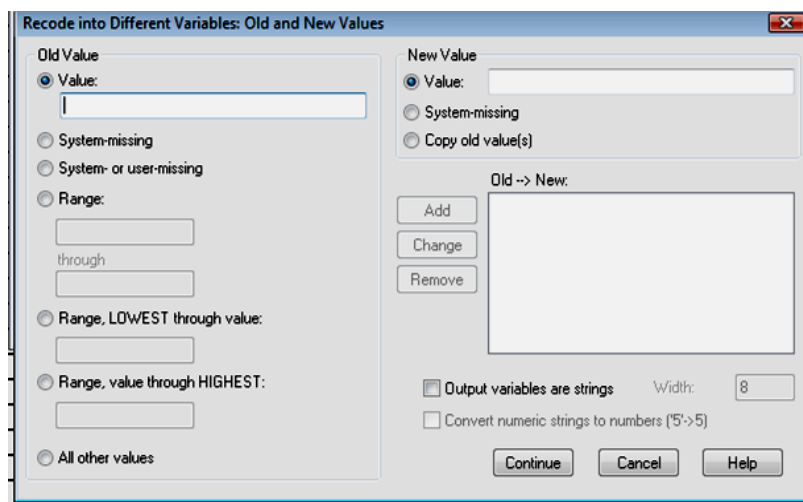


Рисунок 24. Диалоговое окно «Recode into Different Variables: Old and New Variables».

Второй важный вопрос, на который необходимо ответить: можно ли генерализовать (перенести) результаты регрессионного анализа, полученного на выборочных данных, на другие выборки и популяцию в целом? Для этого необходимо проверить соблюдение всех условий, необходимых для проведения множественной линейной регрессии (см. выше), а также

проверить способность модели к генерализации путем ее кросс-валидации (cross-validation of the model). Первый способ кросс-валидации модели – сравнить скорректированный R^2 (adjusted R square) с грубым (R^2 square). Как мы уже упоминали, скорректированный R^2 обычно меньше грубого, что указывает на потерю предсказательной способности модели, когда

она используется для всей популяции, а не для выборки, на основании которой была построена. Следовательно, чем больше разница между скорректированным и грубым значением, тем меньшей способностью к генерализации обладает модель. Вторым возможным способом кросс-валидации – разбить случайным образом всю выборку на две части и сравнить результаты регрессионного анализа, выполненного для каждой из двух частей.

Важно помнить о том, что для построения надежной множественной линейной регрессионной модели важным является объем выборки. Какое же количество наблюдений будет достаточным? Существует множество правил, но одно из наиболее принятых – не менее 15-20 случаев на каждый предиктор [3-4, 10]. Например, в нашем случае было 3 предиктора, следовательно объем выборки должен быть не менее 45-60 человек. Большое значение для определения необходимого минимального объема выборки имеет также размер эффекта, который мы пытаемся выявить, и размер статистической мощности, при этом иногда будет достаточно порядка 10 наблюдений на одну независимую переменную [3, 10]. Но в любом случае, чем больше будет выборка, тем более надежной будет модель, и тем большей способностью к генерализации она будет обладать.

При представлении результатов множественного линейного регрессионного анализа необходимо указывать нескорректированные (полученные при

проведении простой линейной регрессии) и скорректированные (полученные в результате множественного регрессионного анализа) регрессионные коэффициенты с 95% доверительными интервалами (что предпочтительнее) или с уровнем их статистической значимости (p). Также рекомендуется приводить коэффициент детерминации (R²) и константу (b₀), особенно если модель используется с предсказательной целью. В случаях, когда при анализе использовался пошаговый или иерархический метод ввода независимых переменных, желательно представлять эти данные для каждой из моделей, а также приводить значение R² change с уровнем статистической значимости для изменения. Нагляднее, когда результаты представлены в виде таблицы (табл. 2, 3).

На что следует обратить внимание при оформлении таблиц? Значения всех показателей округлены до одинакового количества знаков после запятой, до 2 в нашем примере. Стандартизованные регрессионные коэффициенты и коэффициенты детерминации не содержат 0 до запятой, т.к. их значения не могут превышать 1. Общая информация, такая как R², ΔR² и т.д., представлена под таблицами в примечаниях. Кроме того, хотелось бы отметить, что не нужно дублировать информацию. Другими словами, если результаты регрессионного анализа представлены в виде таблиц, то в тексте приводятся лишь комментарии.

Таблица 2.

Предикторы массы тела новорожденного в г. Северодвинск по результатам множественного линейного регрессионного анализа (n=869).

Признаки	b	95% ДИ для b	β (стандарт. b)
<i>Блок 1</i>			
Константа (b ₀)	-7129,15	-7700,39; -6557,92	
Длина ребенка, см	183,75	174,94; 192,56	,81
Срок гестации, нед.	28,06	14,76; 41,46	,08
<i>Блок 2</i>			
Константа (b ₀)	-7123,02	-7694,66; -6551,39	
Длина ребенка, см	183,17	174,23; 192,12	,80
Срок гестации, нед.	28,49	15,14; 41,85	,08
Пол ребенка, мужской	11,95	-20,39; 44,29	,01

Примечания. R² = ,70 для блока 1 (p < ,001); ΔR² < ,001 для блока 2 (p = ,469).

Таблица 3.

Представление результатов множественного линейного регрессионного анализа.

Признаки	Однофакторный анализ ^а		Многофакторный анализ ^б	
	b (95%ДИ)	p	b (95%ДИ)	p
Длина ребенка, см	189,83 (181,43; 198,23)	<0,001	183,85 (175,03; 192,67)	<0,001
Срок гестации, нед.	118,95 (97,43; 140,48)	<0,001	28,14 (14,83; 41,46)	<0,001
Возраст матери, года	6,15 (-1,78; 14,09)	0,128	-0,91 (-5,28; 3,46)	0,684

Примечания.

^а – коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам простого линейного регрессионного анализа.

^б – коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам множественного линейного регрессионного анализа;

b0 = -7116,96; R² скор.= ,70, p<0,001.

Таким образом, в данной статье мы постарались представить основные этапы проведения и интерпретации метода множественной линейной регрессии и дать ответы на наиболее часто возникающие вопросы при использовании данного вида анализа.

Литература:

1. Гржибовский А.М. Однофакторный линейный регрессионный анализ // Экология человека. 2008. №10. С. 55-64.

2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение 2017. №2. С. 5-33.

3. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.

4. Field A. Discovering statistics using SPSS (2nd ed.). London: Sage Publications Ltd., 2005. 781 p.

5. Foster J. Understanding and using advanced statistics. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.

6. Grjibovski A. M., Bygren L.O., Svartbo P.M. Social variations in fetal growth in Northwest Russia: an analysis of medical records // Annals of Epidemiology. 2003. N 9. pp. 599-605.

7. Grjibovski A.M., Bygren L.O., Yngve A., Sjostrom M. Social variations in infant growth performance in Severodvinsk, Northwest Russia: community-based cohort study // Croat Med J. 2004. V. 45. N 6. pp. 757-63.

8. Grjibovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Magnus P. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004. V. 83. N 12. pp. 1159-66.

9. Grjibovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Socio-demographic determinants of poor infant outcome in north-west Russia // Paediatr Perinat Epidemiol. 2002. V. 16. N 3. pp. 255-62.

10. Little R. J. A. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. // Journal of the American Statistical Association. 1998. N 83. P. 1198-1202.

11. Brooks G.P., Barcikowski R.S. The PEAR method for sample sizes in multiple linear regression // Multiple Linear Regression Viewpoints. 2012. V. 38. N 2. pp. 1-16.

12. Cook R. D., Weisberg S. Residuals and influence in regression. New York – London: Chapman and Hall, 1982. 229 p.

13. Hoaglin D.C., Welsh R.E. The Hat Matrix in Regression and ANOVA // The American statistician. 1978. V. 32. N 1. P. 17–22.

14. Stevens J.P. Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences using SAS & SPSS (4th ed.). New York: Psychology Press, 2002. 708 p.

15. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality // Biometrika, 1965. V. 52. N 3. P. 591-611.

16. Lilliefors H. On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown // Journal of the American Statistical Association. 1967. N 62. pp. 399–402.

17. Suits D.B. Use of Dummy Variables in Regression Equations // Journal of the American Statistical Association. 1957. V. 52. N 280. pp. 548–551.

18. Belsey D.A., Kuh E., Welsch R.E. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. New York: John Wiley and Sons. 1980. 300 p.

References:

1. Grijbovski A.M. Odnofactorynyj lineinyj regressionnyj analiz. [Simple linear regression analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology] 2008, 10, pp. 55-64. [in Russian].
2. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Odnofactoryny lineinyj regressionnyj analiz s ispol'zovaniem programmnoho obespecheniya Statistica i SPSS [Univariate regression analysis using Statistica and SPSS software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. 2, pp. 5-33. [in Russian].
3. Junkerov V.I., Grigoriev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh medtscinskikh issledovanii* [Mathematical and statistical analysis of the medical research data]. SPb: VMedA, 2002. 266 p. [in Russian].
4. Field A. *Discovering statistics using SPSS (2nd ed.)*. London: Sage Publications Ltd., 2005. 781 p.
5. Foster J. *Understanding and using advanced statistics*. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.
6. Grijbovski A.M., Bygren L.O., Svartbo P.M. Social variations in fetal growth in Northwest Russia: an analysis of medical records. *Annals of Epidemiology*. 2003, 9, p.p. 599-605.
7. Grijbovski A.M., Bygren L.O., Yngve A., Sjostrom M. Social variations in infant growth performance in Severodvinsk, Northwest Russia: community-based cohort study. *Croat Med J*. 2004, 45(6), p.p. 757-63.
8. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Magnus P. Housing conditions, perceived stress,

smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004, 83(12), p.p. 1159-66.

9. Grijbovski A., Bygren L.O., Svartbo B. Socio-demographic determinants of poor infant outcome in north-west Russia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002, 16(3), p.p. 255-62.
10. Little R. J. A. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *Journal of the American Statistical Association*. 1998, 83, p.p. 1198-1202.
11. Brooks G.P., Barcikowski R.S. The PEAR method for sample sizes in multiple linear regression. *Multiple Linear Regression Viewpoints*. 2012, 38(2), p.p. 1-16.
12. Cook R.D., Weisberg S. *Residuals and influence in regression*. New York – London: Chapman and Hall, 1982. 229 p.
13. Hoaglin D.C., Welsch R.E. The Hat Matrix in Regression and ANOVA. *The American Statistician*. 1978, 32(1), p.p. 17–22.
14. Stevens J.P. *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences using SAS & SPSS (4th ed.)*. New York: Psychology Press, 2002. 708 p.
15. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality. *Biometrika*. 1965, 52(3), p.p. 591-611.
16. Lilliefors H. On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*. 1967, 62, p.p. 399–402.
17. Suits D.B. Use of Dummy Variables in Regression Equations. *Journal of the American Statistical Association*. 1957, 52(280), p.p. 548–551.
18. Belsey D.A., Kuh E., Welsch R.E. *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. New York: John Wiley and Sons. 1980. 300 p.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Заведующий ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор, Почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Received: 12 May 2017 / Accepted: 2 June 2017 / Published online: 30 June 2017

UDC 616.341–576.31–001.891.53:614.876

RADIATION-INDUCED APOPTOSIS IN THE SMALL INTESTINE OF RATS

Darkhan E. Uzbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Kazuko Shichijo², <http://orcid.org/0000-0003-1370-6865>

Nariaki Fujimoto³, <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>

Dariya M. Shabdarbaeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Nurlan B. Sayakenov¹, <http://orcid.org/0000-0002-5082-7554>

Nailya Zh. Chaizhunusova⁴, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Ynkar O. Kairkhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Aisulu Zh. Saimova¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Masaharu Hoshi³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

Tolebay K. Rakhypbekov⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

¹ Semey State Medical University, Department of Pathological anatomy and Forensic medicine, Semey, Kazakhstan;

² Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki, Japan;

³ Hiroshima University, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima, Japan;

⁴ Semey State Medical University, Department of Nutrition and Hygienic disciplines, Semey, Kazakhstan;

⁵ Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

Abstract

Introduction. According to the literature data, it is known that persons exposed to ionizing radiation, together with a different of damaging effects, particular importance is also attached to the gastrointestinal tract. The dominant role of neutron-activated radionuclide Manganese-56 (⁵⁶Mn) was noted in the treatises of Japanese scientists who studied the A-bomb effects of Hiroshima and Nagasaki, deserving the interest today.

The research purpose. Investigate the microscopic changes in the small intestine of rats exposed to γ - and neutron radiation.

Materials and methods. In experiment, both sexes «Wistar» rats in amount of 36, weighting approximately 220–330 g. Four groups were identified: 1) ⁵⁶Mn which obtained by neutron activation of 100 mg MnO₂ powder using the «Baikal-1» atomic reactor with a neutrons fluence of 4×10^{14} n/cm²; 2) nonradioactive MnO₂; 3) ⁶⁰Co γ -rays; 4) control group. Necropsy of the animals were on the 3rd, 14th and 60th days after irradiation, then the small intestine removed, after which it was fixed in 10 % formalin. Tissues fragments embedded in paraffin, then sections are manufactured serial transverse 4 μ m thickness, which were subsequently stained by hematoxylin and eosin (H&E). Specific painting on apoptosis was performed by ApopTag. The difference between samples was examined using the Student's t-test.

Results. Increasing the number of mitotic cells in the small intestine of experimental animals observed on the 3rd day after exposure γ - and neutron radiation. Histological analysis of neutron-activated ⁵⁶Mn showed the high level of apoptosis in the investigated organ. Apoptosis as DNA strand breakage, correlated with cell damage observed on the 14th day after irradiation.

Conclusion. Thus, ⁵⁶Mn effect on the small intestine of rats showed a high level of risk exposure, which is confirmed by the apoptosis presence.

Keywords: radioactive ⁵⁶Mn, gastrointestinal syndrome, intestinal crypts, apoptosis.

Резюме

**РАДИАЦИОННО–ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ
В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ КРЫС**

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Казуко Шичиджо², <http://orcid.org/0000-0003-1370-6865>

Нариаки Фуджимото³, <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>

Дария М. Шабдарбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Нурлан Б. Саякенов¹, <http://orcid.org/0000-0002-5082-7554>

Найля Ж. Чайжунусова⁴, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Айсулу Ж. Саимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Масахару Хоши³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

Толбай К. Рахыпбеков⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, г. Семей, Казахстан;

² Университет Нагасаки, Институт по изучению заболеваний последствий атомной бомбардировки, г. Нагасаки, Япония;

³ Университет Хиросима, Научно–исследовательский институт радиационной биологии и медицины, г. Хиросима, Япония;

⁴ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра питания и гигиенических дисциплин, г. Семей, Казахстан;

⁵ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан

Введение. По данным литературных источников известно, что у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения наряду с различными повреждающими эффектами особое место отводится и желудочно–кишечному тракту. Доминирующая роль нейтронно–активированного радионуклида – Марганца–56 (⁵⁶Mn) отмечалась в трудах японских ученых, изучавших последствия атомной бомбардировки в Хиросима и Нагасаки, заслуживающий интерес по сей день.

Цель исследования. Изучить микроскопические изменения в тонком кишечнике крыс, подвергавшихся воздействию γ - и нейтронного излучения.

Материалы и методы. В эксперименте использованы крысы обоих полов линии «Вистар» в количестве 36, массой 220–330 гр. Были выделены 4 группы: 1) ⁵⁶Mn, полученный путём нейтронной активации 100 мг порошка MnO₂ на атомном реакторе «Байкал–1» при флюенсе нейтронов 4×10^{14} н/см²; 2) нерадиоактивный MnO₂; 3) ⁶⁰Co γ -лучи; 4) контрольная группа. Животных подвергали некропсии через 3, 14 и 60 дней после облучения, затем извлекали тонкий кишечник, после чего фиксировали его в 10 % формалине. Фрагменты тканей заливали в парафин, затем изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 4 мкм, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином (H&E). Специфическую покраску на апоптоз осуществляли посредством ApoptTag. Разницу между выборками оценивали используя t-критерий Стьюдента.

Результаты. Увеличение количества митотических клеток в тонком кишечнике экспериментальных животных отмечается на 3–е сутки после воздействия γ - и нейтронного излучения. Гистологический анализ нейтронно–активированного ⁵⁶Mn выявил высокий уровень апоптоза в исследованном органе. Апоптоз как признак разрыва цепи ДНК, коррелирует с повреждением клеток, наблюдаемой на 14–е сутки после облучения.

Выводы. Таким образом, воздействие ⁵⁶Mn на тонкий кишечник крыс выявил высокий уровень риска облучения, что подтверждено наличием апоптоза.

Ключевые слова: радиоактивный ⁵⁶Mn, желудочно–кишечный синдром, кишечные крипты, апоптоз.

Түйіндеме

РАДИАЦИЯ ӘСЕРІНЕН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ЖІҢІШКЕ ІШЕГІНДЕ ТУЫНДАҒАН АПОПТОЗ

Дархан Е. Узбеков ¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Казуко Шичиджо ², <http://orcid.org/0000-0003-1370-6865>

Нариаки Фуджимото ³, <http://orcid.org/0000-0002-8570-4001>

Дария М. Шабдарбаева ¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Нурлан Б. Саякенов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-5082-7554>

Найля Ж. Чайжунусова ⁴, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Ынкар О. Кайрханова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Айсулу Ж. Саимова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Масахару Хоши ³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

Толбай К. Рахыпбеков ⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

¹ Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Патологиялық анатомия және сот медицина кафедрасы, Семей қ., Қазақстан;

² Нагасаки университеті, Атом бомбасы әрекетінен туындаған сырқаттарды зерттеу институты, Нагасаки қ., Жапония;

³ Хиросима университеті, Радиациялық биология және медицина ғылыми-зерттеу институты, Хиросима қ., Жапония;

⁴ Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Тағамтану және гигиеналық пәндер кафедрасы, Семей қ., Қазақстан;

⁵ Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан

Кіріспе. Әдеби мәліметтерге сәйкес, иондағыш сәуле әсеріне душар болғандардың көптеген бүліндіргіш салдарымен қоса асқазан-ішек жолдарына да ерекше мән бөлінеді. Хиросима мен Нагасакидағы атомдық бомбалаудың салдарын зерттеген жапон ғалымдарының еңбектеріндегі нейтронды-белсенді Марганец-56 (⁵⁶Mn) радионуклидінің басым рөлі заманауи жағдайда да қызығушылық арттырады.

Зерттеу мақсаты. γ- мен нейтронды сәуле әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың жіңішке ішегіндегі микроскопиялық өзгерістерді зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Тәжірибе жүзінде «Вистар» тұқымды 220–330 гр салмағы бар аталық және аналық жынысты 36 егеуқұйрық пайдаланылған. 4 топқа іріктеу жүргізілді: 1) ⁵⁶Mn, яғни 100 мг MnO₂ ұнтағын «Байкал-1» атом реакторы арқылы 4×10¹⁴ н/см² нейтрон флюенсінде нейтрондық белсендіру жүзінде алынған элемент; 2) бейрадиоактивті MnO₂; 3) ⁶⁰Co γ-сәулелер; 4) бақылау тобы. Жануарларға сәулеленуден кейін 3-ші, 14-ші және 60-шы тәуліктерде некропсия жүргізу барысында жіңішке ішегін алып, 10 %-тік формалинде фиксацияладық. Тін фрагменттерін парафинге құйып, қалыңдығы 4 мкм көлденең сериялық кесінділер дайындап, әрі қарай гематоксилин мен эозинмен (H&E) боядық. Апоптозға арнайы бояуды АпорТаг арқылы жүзеге асырдық. Топтар арасындағы сынамаларды Стюденттің t-өлшемі бойынша бағаладық.

Нәтижелер. Тәжірибелік жануарлардың жіңішке ішегіндегі митоздық жасушалар саны γ- мен нейтрондық сәулеленуден кейін 60-шы тәулікте жоғарлағаны анықталған. Нейтронды-белсенді ⁵⁶Mn-тің гистологиялық талдауына сай зерттелген ағзадағы апоптоздың жоғары деңгейі тіркелген. Апоптоз ДНҚ тізбегі бүлінуінің белгісі ретінде 14-ші тәулікте аңғарылған жасушалар зақымдануымен байланысты болған.

Қорытынды. Сонымен, егеуқұйрықтардың жіңішке ішігіне ⁵⁶Mn әсері апоптоз белсенуімен расталатын сәулелену қаупінің жоғары деңгейін көрсетті.

Негізгі сөздер: радиобелсенді ⁵⁶Mn, асқазан-ішек синдромы, ішектік крипталар, апоптоз.

Библиографическая ссылка:

Узбеков Д.Е., Шичиджо К., Фуджимото Н., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Ы.О., Саимова А.Ж., Хоши М., Рахыпбеков Т.К. Радиационно-индуцированный апоптоз в тонком кишечнике крыс // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 32-44.

Uzbekov D.E., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Chaizhunusova N.Zh., Kairkhanova Y.O., Saimova A.Zh., Hoshi M., Rakhypbekov T.K. Radiation-induced apoptosis in the small intestine of rats. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 32-44.

Узбеков Д.Е., Шичиджо К., Фуджимото Н., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Ы.О., Саимова А.Ж., Хоши М., Рахыпбеков Т.К. Радиация эсеринен егеуқұйрықтардың жіңішке ішегінде туындаған апоптоз // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 32-44.

Introduction. It is known that ^{56}Mn became one of the dominant neutron caused by beta-irradiator during first few hours following A-bomb explosion in Hiroshima [30]. For the dose-effect relationships in atomic bomb survivors to be applied beyond the radiation quality as a generalized measure of risk assessment at a Gy-equivalent basis of reference radiation, neutrons in atomic bomb radiation in Hiroshima and Nagasaki have been conventionally weighted by a constant value [34]. Therefore, atomic bomb effects on health of survivors have been correlated with delayed γ -rays and neutrons [12]. The accidental high-dose radiation exposure induces a series of injury levels in multiple organs [36]. The highly radiosensitive intestine is an important dose-limitative organ in both total body and abdominopelvic radiation [13]. Most of studies regarding the fast neutron effect have focused at intestinal changes [19].

Nuclear factor is pronounced in gastrointestinal tract those that are exposed to the external environment [20], therefore one of outcomes of radiation effects is gastrointestinal (GI) syndrome [13]. The underlying molecular mechanism of radiation-induced intestinal injury is still not well understood. Some researchers suppose that intestinal stem cells, almost always located in crypts subjected directly to ionizing radiation [18]. It is still unclear whether intestinal stem cell apoptosis or endothelial cell apoptosis is the main factor involved in the initiation and development of radiation-induced GI syndrome. Given that intestinal cell apoptosis has major implications in GI syndrome, radiation oncologists and medical researchers have been seeking radioprotective agents for the intestine that would help to limit intestinal cell death and facilitate intestinal crypt reproduction. Several protective substances that minimize radiation-induced intestinal apoptosis have been known for decades

[11]. Currently, particular interest is a comparative characteristic of microscopic changes in the immune organs of persons exposed to ^{56}Mn and ^{60}Co [5], allowing in the future to work out the diagnostic criteria for assessing of radiation effect factor on the gastrointestinal tract, depending on the cumulative dose.

The objective of study. Our goal has been to identify and compare the microscopic changes in the small intestine of rats after exposure by single 2.0 Gy dose of γ -radiation and neutron-activated ^{56}Mn powder.

Materials and methods. For this study, it was purchased and raised in a the specific-pathogen-free facility six-month-old both sexes «Wistar» rats (Karaganda State Medical University) in an amount of 36 with mean whole body weight 220–330 g. All rats were acclimatized for 2 weeks before initiation of experiments and kept under normal conditions and fed pellets concentrated diet and vitamin mixtures. They were maintained at constant temperature ($22\pm 1^\circ\text{C}$) on 8 hour light-dark cycle. Then, rats were allocated into 4 groups. The first group of animals ($n=9$) were subjected to ^{56}Mn which was obtained by neutron activation of 100 mg of manganese dioxide – MnO_2 (Rare Metallic Co., Ltd., Japan) powder using the «Baikal-1» nuclear reactor with neutron flux 4×10^{14} n/cm². Activated powder with total activity of ^{56}Mn 2.75×10^8 Bq was sprayed pneumatically over rats placed in the special box. The moment of exposition beginning of experimental animals by ^{56}Mn powder is 6 minute after finishing of neutron activation. Duration of exposition of rats to radioactive powder was 3.5–4.0 hours (starting from the moment of spraying of ^{56}Mn powder till surgical extraction of the small intestine) [1].

The second group of rats ($n=9$) were exposed to not irradiated MnO_2 . The spray powder was carried out in a chemical box, which contained boxes of 9 rats. Each portion of MnO_2 was

sprayed in box with lots of biological objects. Then unirradiated powder and incubated biological objects in a container for hour.

The third group of rats (n=9) were irradiated with a total dose of 2 Gy was performed at a dose rate of 2.6 Gy/min using ^{60}Co γ -ray by czech radiotherapy device «Teragam K-2 unit». Before the exposure, topometry and dosimetry of the rats was performed. After irradiation, rats were taken back to the animal facility and routinely cared. All the experiments were followed our institution's guide for the care and use of laboratory animals. During the exposure, animals were placed in a specially engineered cage made of organic glass with individual compartments for each rat.

The fourth group consisted of control rats (n=9) which were placed on shelves in the same facility and shielded from the radiation. All animal procedures were approved by Ethical Committee of Semey State Medical University, Kazakhstan (Protocol №5 dated 16.04.2014) in accordance with Directive of the European Parliament and the Council on the Office in animals protection. Rats were housed in a moderate security barrier.

The rats were sacrificed on the third, fourteenth, sixtieth day after irradiation and the small intestine was immediately surgically extracted for further histological study. The small intestine sections were deparaffinized and dehydrated in graded 10 % formalin solutions. Paraffin sections performed with 4 μm thickness. For routine pathology, sections were hydrated and stained with hematoxylin–eosin (H&E). Identification of apoptosis was confirmed using a TUNEL technique. The TUNEL assay

(Terminal deoxynucleotide transferase dUTP Nick End Labeling) was performed using the ApopTag Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit according to the manufacturer's instructions. The incidence of cell death and number of mitotic cells in the small intestine was quantified by counting the number of cells in each crypt in H&E–stained sections at 40 magnification by light microscopic analysis.

All values were expressed as the mean \pm standard error (S.E.) of results obtained from experimental animals per data point. Differences between samples by the level of trait measured quantitatively were estimated for statistical significance using the Student's t–test. A $P < 0.05$ value was considered to be of statistical significance.

Results. In the present study, we performed experiment with neutron–activated ^{56}Mn powder exposed laboratory rats. Although the level of radioactivity received from ^{56}Mn was rather low, the observed biological effects were consistent in experiment. It was previously reported the internal dose estimates in organs of ^{56}Mn –exposed rats. The highest doses were recorded in the small intestine [2]. According to finding, mitosis in this organ was enhanced for an extended period after exposure to ^{56}Mn . For count of mitotic cells in the intestinal crypt was used longitudinal sections of the crypt. On the figure 1, there was a sharp increase the number of mitotic cells in the intestinal crypts of ^{56}Mn –induced (A) and γ –ray–induced (B) rats on the 3rd day after irradiation when compared with MnO_2 and control rats.

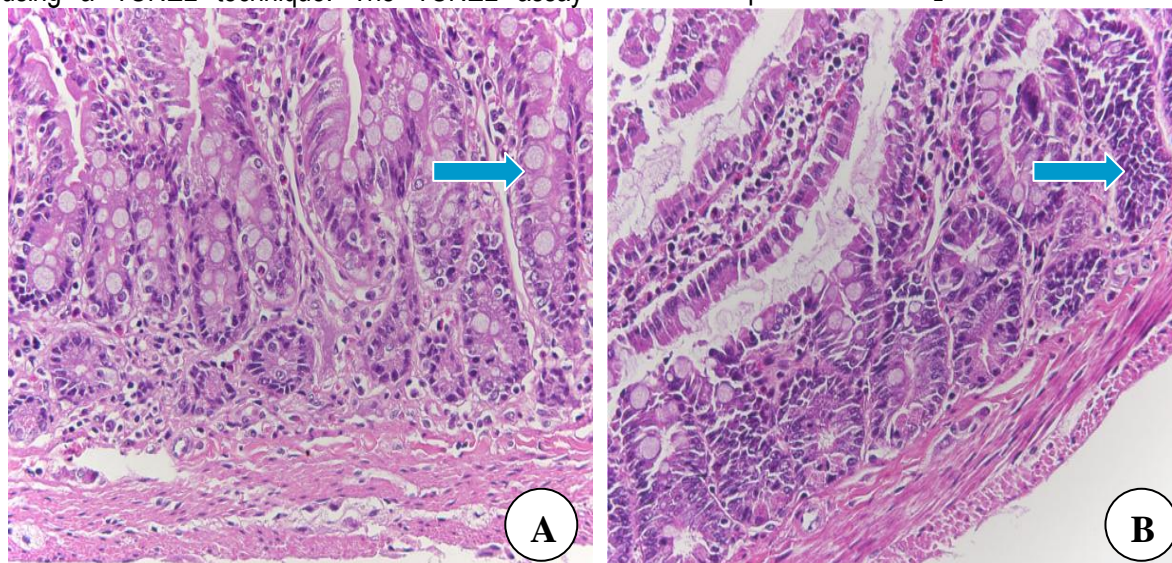


Fig. 1. Photomicrograph of rat small intestine. A number of mitotic cells per intestinal crypt were noted in the ^{56}Mn (A) and ^{60}Co (B) groups on the 3rd day after exposure; H&E staining, original magnification $\times 10$.

Exposure-related histological changes were noted in the small intestine of rats after neutron and γ -radiation. On the 60th day after irradiation

the mitotic process could be observed only in rats exposed to ^{56}Mn (Fig. 2 A, B).

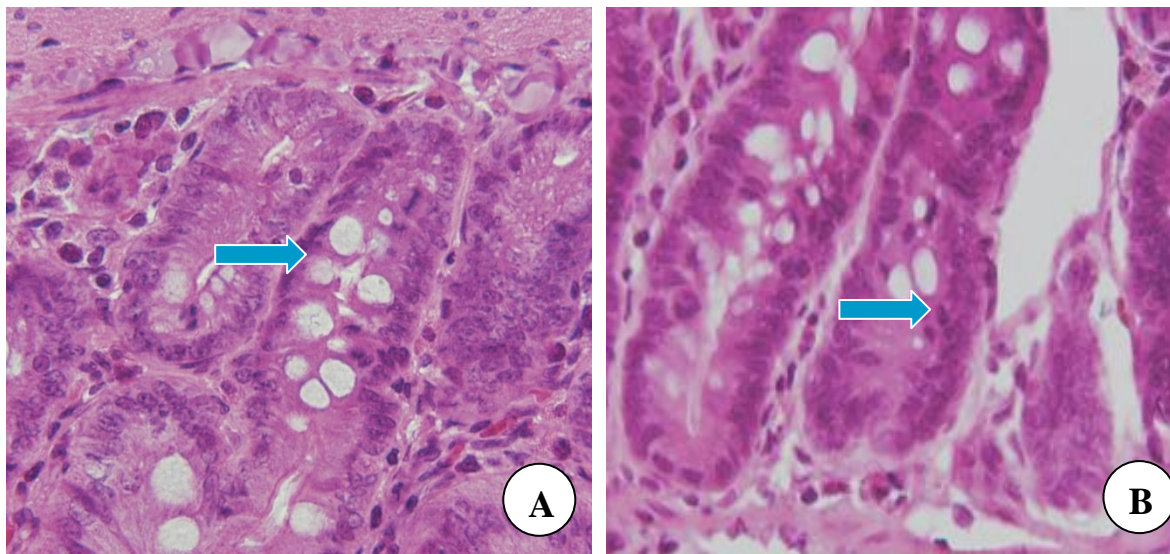


Fig. 2. Light microscopy of ^{56}Mn -induced rat small intestine on the 60th day after exposure; H&E staining, original magnification $\times 40$.

The small intestine is among the most quickly self-renewing tissues in adult mammals [38]. The number of mitotic cells per crypt in the small intestine are summarized on Table 1. The number

increased in both the ^{56}Mn and ^{60}Co groups on the 3rd day after exposure. While it returned to the control level by 14th day in the ^{60}Co group, it was still high on the 60th day in the ^{56}Mn group.

Table 1.

Number of mitotic cells per crypt in rat small intestine.

No	Group	3 rd day	14 th day	60 th day
1	^{56}Mn	1.81 \pm 0.26*	1.14 \pm 0.14	2.83 \pm 0.24*,#
2	MnO ₂	1.07 \pm 0.20	0.98 \pm 0.13	1.71 \pm 0.24
3	^{60}Co	2.19 \pm 0.25*	0.89 \pm 0.11	1.38 \pm 0.18
4	Control	0.95 \pm 0.18	1.06 \pm 0.22	1.32 \pm 0.20

Mean \pm S.E. * $p < 0.05$ vs. MnO₂ and Control, # $p < 0.05$ vs. ^{60}Co

Mitotic index, on the other hand, gradually increased and peaked on the 3rd day after exposure, which coincides with our data showing increases in mitotic cell numbers on the 3rd day in both the ^{56}Mn and ^{60}Co groups. Interestingly, an increase in mitosis was still observed on the 60th day after exposure to ^{56}Mn , while it returned to the control level in the ^{60}Co group, suggesting that the effects of internal radiation of ^{56}Mn were more persistent.

Figure 3 shows that apoptosis was observed in the small intestinal crypts in the rats exposed to neutron-irradiation. On the 14th day after irradiation in rats from the first group, a large number of apoptotic cells was observed in the intestinal crypts, as determined by TUNEL

staining (Fig. 3 A, B). Apoptotic cells different small dimensions comparable with lymphocytes dimensions with high nuclear-cytoplasmic ratio, rounded contours and condensed chromatin and cytoplasm in experimental animals of the first group on the 3rd and 60th day after irradiation, whereas the third group of data changes were identified by three day after irradiation. The distinctive morphological features of apoptosis were used to recognize apoptotic cells. Small clusters of dead cell fragments were assessed as originating from one cell and any doubtful cells were disregarded. Apoptosis was measured on the basis of nuclear image morphology and were able to correlate TUNEL positive staining with measurable nuclear fragmentation.

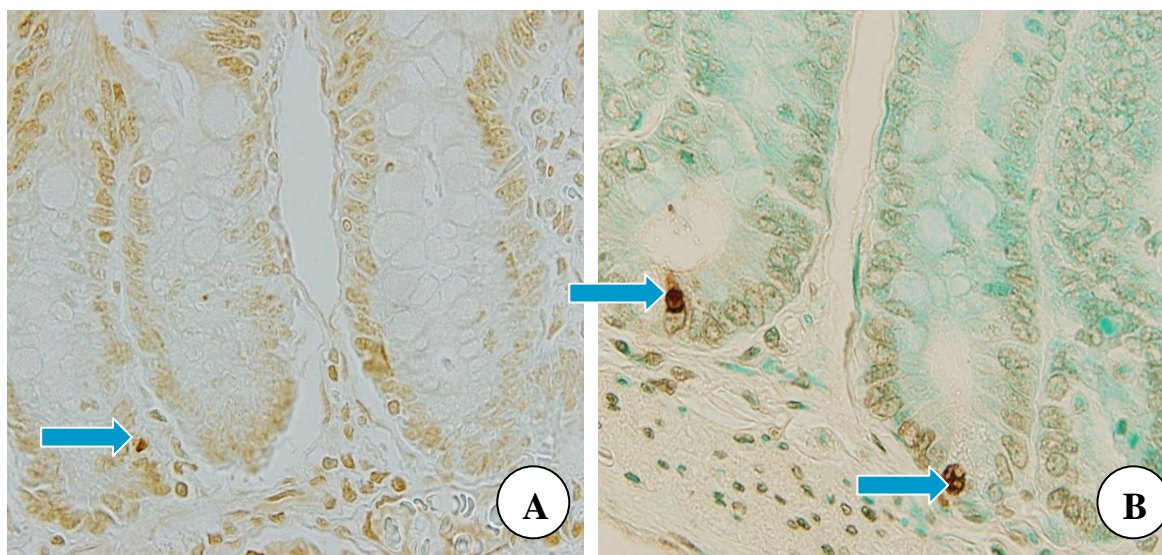


Fig. 3. Histologic sections of the small intestine of rats on the 14th day after ⁵⁶Mn exposure, stained by TUNEL method to make visible the cells containing DNA fragments, original magnification ×40.

Apoptotic cells look as the rounded or oval accumulations of intensively eosinophil cytoplasm with dense by the fragments of nuclear chromoplasm.

Table 2 shows the number of mitosis in small intestinal crypt were increased in 2.0 Gy ⁵⁶Mn

exposed rats on the 3rd and 14th day after internal irradiation and in 2.0 Gy ⁶⁰Co exposed rat on the 3rd day after external irradiation. Number of apoptosis in small intestinal crypt were increased only in 2.0 Gy ⁵⁶Mn internal exposed rats on the 14th day after irradiation.

Table 2.

Mitosis and apoptosis in the small intestinal crypt at different days after irradiation.

№	Group	Mitosis			Apoptosis		
		3 rd day	14 th day	60 th day	3 rd day	14 th day	60 th day
1	⁵⁶ Mn	increase	—	increase	—	increase	—
2	MnO ₂	—	—	—	—	—	—
3	⁶⁰ Co	increase	—	—	—	—	—
4	Control	—	—	—	—	—	—

Discussion

Experimentally confirmed that a certain percentage of Mn enters to organism through absorption in the gastrointestinal tract. If Mn not absorbed in the stomach, it is rapidly absorbed in the small intestine [28]. Microscopic examination which proved that acute radiation intestinal damage triggers apoptosis of intestinal crypt [39], being observed within a period of some hours in rodents [27]. Evidence obtained using genetic modification technology has convincingly shown that intestinal stem cells are columnar cells at the crypt base intermingling with Paneth cells [35]. The molecular determinants of intestinal radiosensitivity and GI syndrome are not well understood. Some believe that damage to stem

cells plays a critical role in this process [32]. Ionizing radiation leads to the exhaustion of the stem cells pool, increases the load on the differentiated cells, resulting in enhanced processes of apoptosis [22].

Previous studies implicated vascular endothelial cell apoptosis in the initiation and development of GI syndrome [10]. The immediate response to damaged DNA is the stimulation of DNA repair machinery and the activation of cell cycle checkpoints, followed by down-stream cellular responses, such as apoptosis. It was observed that 2 Gy irradiation induced apoptosis and cell cycle arrest [9]. Literature data suggest that intestinal crypt stem cell apoptosis dominant over villus vascular endothelial cell apoptosis in

the initiation of radiation-induced GI syndrome [26]. Few studies have focused on a biopolymer whose manipulation significantly regulates GI syndrome via securing stem cell zones and the integrity of intestinal epithelium [23]. Over the past decade, numerous studies have confirmed that multifunctional adaptor proteins have indispensable roles as scaffolds and adaptors in apoptosis-associated signal transduction [24].

Cell death after radiation occurs by mitotic catastrophe and by apoptosis [14]. It should be noted that apoptotic cells are eliminated by the adjacent epithelial cells, endothelial, fibroblasts, macrophages [21, 40]. Apoptosis ensures the removal of dying cells by phagocytosis without inflammation [16]. The most fully the apoptosis role was investigated at tumor growth. Intensification of apoptosis has implications for tumor regression. If the cell is not able to produce apoptosis due the mutation it can start reproducing uncontrollably, resulting to tumors [25]. Radiation-induced apoptosis of intestinal crypts is largely responsible for intestinal tissue damage [29]. In the gastrointestinal system, irradiation induces apoptosis of the small intestinal crypts, contributing to denudation of the intestinal mucosa and reduces the surface for nutrient absorption [31]. The acute morphological changes of intestine by irradiation were consisted of structural changes in the villus-crypt architecture and epithelial transformations associated with radiation-induced apoptosis [13]. Apoptosis is a major pathogenic peculiarity of radiation-induced small intestinal mucosal injury, and apoptosis degree reflects the mucositis degree [7]. Most authors believe that cell death resulting from toxicity of Mn is not a classical apoptosis, and its combination with cessation of ATP synthesis due to mitochondrial damage [33]. Dysfunction or death of intestinal epithelial cells caused by massive apoptosis after radiation influence is considered as dangerous component in the pathogenesis of GI syndrome [15]. The initiation and progression of radiation-induced intestine injury can be caused by disorder of metabolic processes [3, 4, 6, 37] and molecular mechanisms, which form an compounded response [17].

The large increase of apoptotic cells on the 60th day mark in our first experiments revealed a higher turnover of crypt cells for the internal exposure model of crypt cells, as compared to the normal level of apoptosis found in the external

exposure model. As the half-life of ⁵⁶Mn is three hours, understanding the initial damage to stem cells by internally deposited radioactive materials is crucial.

Although whole-body radiation doses from ⁵⁶Mn were relatively low, higher internal doses were noted in the small intestine, in addition to significant pathological changes that were more severe and prolonged than the effects of ⁶⁰Co γ -irradiation. These data may indicate the potential for a high risk of internal exposure to ⁵⁶Mn, which would have existed in airborne dust after A-bomb explosions in Hiroshima and Nagasaki.

Conclusion. Thus, results shown that number of mitotic cells increased in the small intestine on the 3rd day after ⁵⁶Mn and ⁶⁰Co γ -irradiation, but the change persisted only in ⁵⁶Mn-exposed animals. The histological findings show a significantly higher rate of apoptosis in small intestine for the rats irradiated ⁵⁶Mn when compared to the other group. Apoptosis is an indication of DNA strand breakage and most likely correlates to the continued cell damage observed beyond 14th day.

Interest conflict

All authors declare no conflict of interest.

Authors contributions:

Uzbekov D. – the practical implementation of all phases of the experiment;

Shichijo K. – the practical implementation of histological staining, acquisition of data;

Fujimoto N. – statistical analysis;

Shabdarbaeva D. – histological analysis and interpretation of data;

Sayakenov N. – the practical implementation of rats necropsy;

Chaizhunosova N. – revision of the manuscript;

Hoshi M. – development of methodology;

Kairkhanova Y., Saimova A. – collection of literature review;

Rakhypbekov T. – administrative, technical and material support.

The study was conducted according to the scientific project: "The unprecedented multicentering experimental research of ionizing radiation effects on living organisms using a nuclear reactor".

Funding for the project was carried out by Semey State Medical University.

Литература:

1. Рахыпбеков Т.К., Хоши М., Степаненко В.Ф., Жумадилов К.Ш., Чайжунусова Н.Ж. и др. Радиационно-биологический эксперимент на комплексе исследовательских реакторов «Байкал-1» // Человек. Энергия. Атом. 2015. № 2 (24). С. 43–45.
2. Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Каприн А.Д., Иванов С.А., Отани К. и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 4. С. 112–125.
3. Узбеков Д.Е., Ильдербаев О.З., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е. ^{60}Co эсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың әр түрлі жастағы ұрпағының жіңішке ішек лимфа түйіндеріндегі энергия алмасу үрдісінің салыстырмалы сипаттамасы // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 72–81.
4. Узбеков Д.Е., Ильдербаев О.З., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е. и др. Состояние обменных процессов в органах потомков крыс, подвергнутых воздействию γ -излучения // Наука и Здравоохранение. 2016. № 3. С. 79–82.
5. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Hoshi M., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М. и др. Влияние радиационного излучения на иммунную систему // Международный журнал прикладных наук и фундаментальных исследований. 2016, № 8 (4). С. 538–541.
6. Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е., Албасова С.А. Сәулелендірілген егеуқұйрықтардың I-ші ұрпағының иммундық қабілетті ағзаларындағы алмасу үрдістерінің жағдайы // Наука и Здравоохранение. 2014. № 6. С. 38–41.
7. Akpolat M., Gulle K., Topcu-Tarlacalisir Y., Safi Oz., Bakkal B.H. et al. Protection by L-carnitine against radiation-induced ileal mucosal injury in the rat: pattern of oxidative stress, apoptosis and cytokines // Int. J. Radiat. Biol. 2013. Vol. 89, N 9. P. 732–740.
8. Andreyev H.J., Benton B.E., Lalji A., Norton C., Mohammed K. et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 2084–2092.
9. Budworth H., Snijders A.M., Marchetti F., Mannion B., Bhatnagar S. et al. DNA repair and cell cycle biomarkers of radiation exposure and inflammation stress in human blood // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 11. P. 48619
10. Ch'ang H.J., Maj J.G., Paris F., Xing H.R., Zhang J. et al. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines // Nat. Med. 2005. Vol. 11. P. 484–490.
11. Chen H., Min X.H., Wang Q.Y., Leung F.W., Shi L. et al. Pre-activation of mesenchymal stem cells with TNF- α , IL-1 β and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation-induced intestinal injury // Sci. Rep. 2015. N 5. 8718 p.
12. Cullings H.M., Fijita S., Funamoto S. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status // Radiat. Res. 2006. Vol. 166, N 1. P. 219–254.
13. Driak D., Osterreicher J., Vavrova J., Rehakova Z., Vilasova Z. Morphological changes of rat jejunum after whole body gamma-irradiation and their impact in biodosimetry // Physiol. Res. 2008. Vol. 57. P. 475–479.
14. Eriksson D., Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms // Tumor Biology. 2010. Vol. 31. P. 363–372.
15. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W., Hieber K., Pessu R.L. et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice // J. Radiat. Res. 2012. Vol. 53, N 4. P. 526–536.
16. Green D.R. The end and after: how dying cells impact the living organism // Immunity. 2011. Vol. 35, N 4. P. 441–445.
17. Hauer-Jensen M., Denham J.W., Andreyev H.J. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. P. 470–479.
18. Hua G., Thin T.H., Feldman R., Haimovitz-Friedman A., Clevers H. et al. Crypt base columnar stem cells in small intestines of mice are radioresistant // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 1266–1276.
19. Ishida Y., Ohmachi Y., Nakata Y., Hiraoka T., Hamano T. et al. Dose-Response and Large Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons

with Regard to Mouse Fetal Cerebral Neuron Apoptosis // *J. Radiat. Res.* 2006. Vol. 47. P. 41–47.

20. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview // *Antioxid. Redox. Signal.* 2010. Vol. 13. P. 1665–1678.

21. Janssen W.J., Henson P.M. Cellular regulation of the inflammatory response // *Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 40. N 2. P. 166–173.

22. Karganov M., Skalny A., Alchinova I., Khlebnikova N., Grabeklis A. et al. Combined use of laser correlation spectroscopy and ICP–AES, ICP–MS determination of macro– and trace elements in human biosubstrates for intoxication risk assessment // *Trace elements and electrolytes.* 2011. Vol. 28, N 2. P. 124–127.

23. Kim S.B., Pandita R.K., Eskiocak U., Ly P., Kaisani A. et al. Targeting of Nrf2 induces DNA damage signaling and protects colonic epithelial cells from ionizing radiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 2949–2955.

24. Li H., Sun X., LeSage G., Zhang Y., Liang Z. et al. β -Arrestin 2 regulates Toll-like receptor 4-mediated apoptotic signalling through glycogen synthase kinase-3 β // *Immunology.* 2010. Vol. 130, N 4. P. 556–563.

25. Liu B., Cheng Y., Zhang B., Bian H.J., Bao J.K. Polygonatum cyrtonema lectin induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375 cells through a mitochondriamediated ROS–p38–p53 pathway // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 275, N 1. P. 54–60.

26. Liu Z., Tian H., Jiang J., Yang Y., Tan S. et al. β -Arrestin-2 modulates radiation-induced intestinal crypt progenitor/stem cell injury // *Cell Death and Differentiation.* 2016. Vol. 23, N 9. P. 1529–1541.

27. Matsuu–Matsuyama M., Nakashima M., Shichijo K., Okaichi K., Nakayama T. et al. Basic fibroblast growth factor suppresses radiation-induced apoptosis and TP53 pathway in rat small intestine // *Radiat. Res.* 2010. Vol. 174, N 1. P. 52–61.

28. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease // *Toxicology Review.* 2005. Vol. 24, N 4. P. 237–257.

29. Metcalfe C., Kljavin N.M., Ybarra R., de Sauvage F.J. Stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration // *Cell Stem Cell.* 2014. Vol. 14, N 2. P. 149–159.

30. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-

particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Physics.* 2014. Vol. 107, N 1. 44 p.

31. Paris F., Fuks Z., Kang A., Capodieci P., Juan G. et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice // *Science.* 2001. Vol. 293. P. 293–297.

32. Qiu W., Carson–Walter E.B., Liu H., Epperly M., Greenberger J.S. et al. PUMA regulates intestinal progenitor cell radiosensitivity and gastrointestinal syndrome // *Cell Stem Cell.* 2008. Vol. 2, N 6. P. 576–583.

33. Roth J.A. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination // *Biol. Res.* 2006. Vol. 39, N 1. P. 45–57.

34. Sasaki M.S., Endo S., Hoshi M., Nomura T. Neutron relative biological effectiveness in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors: a critical review // *J. Radiat. Res.* 2016. Vol. 57, N 6. P. 583–595.

35. Sato T., Vries R.G., Snippert H.J., Van de Wetering M., Barker N. et al. Single Lgr5 stem cells build crypt–villus structures in vitro without a mesenchymal niche // *Nature.* 2009. Vol. 459, N 7244. P. 262–265.

36. Uozaki H., Fukayama M., Nakagawa K., Ishikawa T., Misawa S. et al. The pathology of multi-organ involvement: two autopsy cases from the Tokai–mura criticality accident // *Br. J. Radiol. Suppl.* 2005. Vol. 27. P. 13–16.

37. Uzbekov D.E., Ilderbayev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. et al. Comparative characteristics of lipid peroxidation in small intestine at progeny irradiated rats // *Bulletin of Kaz NMU.* 2016. N 3. P. 148–152.

38. Van der Flier L.G., Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium // *Annu. Rev. Physiol.* 2009. Vol. 71. P. 241–260.

39. Wang J., Boerma M., Fu Q., Hauer–Jensen M. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, N 22. P. 3047–3055.

40. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity // *Cell.* 2010. Vol. 140, N 6. P. 798–804.

References:

1. Rakhypbekov T.K., Hoshi M., Stepanenko V.F., Zhumadilov K.Sh., Chaizhunusova N.Zh. i dr. Radiatsionno–biologicheskii eksperiment na komplekse issledovatel'skikh reaktorov «Baikal–1» [Radiation–chemical experiment on complex of research reactors «Baikal–1»]. *Chelovek. Energiya. Atom* [Human. Energy. Atom]. 2015. N 2 (24). pp. 43–45. [in Russian]
2. Stepanenko V.F., Rakhypbekov T.K., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Otani K. i dr. Obluchenie eksperimental'nykh zhitovnykh aktivirovannoi neitronami radioaktivnoi pyl'yu: razrabotka i realizatsiya metoda – pervye rezultaty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Irradiation of laboratory animals by neutron activated dust: development and application of the method – first results of international multicenter study]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and risk]. 2016. Vol. 25, N 4. pp. 112–125. [in Russian]
3. Uzbekov D.E., Il'derbaev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. Sravnitel'naya kharakteristika energeticheskogo obmena v limfouzлах tonkogo kishechnika potomkov kry's razlichnogo vozrasta, podvergnutykh vozdeistviyu ^{60}Co [Comparative characteristics of energy metabolism in lymph nodes of small intestine of descendants of rats of different age exposed to ^{60}Co]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015. N 2. pp. 72–81. [in Kazakh]
4. Uzbekov D.E., Il'derbaev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. i dr. Sostoyanie obmennykh protsessov v organakh potomkov kry's, podvergnutykh vozdeistviyu γ -izlucheniya [State of metabolic processes in organs of rats progeny exposed to γ -radiation]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2016. N 3. pp. 79–82. [in Russian]
5. Uzbekov D.E., Kairkhanova Y.O., Hoshi M., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbaeva D.M. i dr. Vliyanie radiatsionnogo izlucheniya na immunnuyu sistemu [Influence of radiation on the immune system]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh nauk i fundamental'nykh issledovanij* [International journal of applied and fundamental research]. 2016. N 8 (4). pp. 538–541. [in Russian]
6. Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E., Apbasova S.A. Sostoyanie obmennykh protsessov v immunokompetentnykh organakh u 1–go pokoleniya potomkov obluchennykh kry's [State of metabolic processes in immunocompetency organs at 1–st generation of descendants of rats exposed to radiation]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2014. N 6. pp. 38–41. [in Kazakh]
7. Akpolat M., Gulle K., Topcu–Tarladacalisir Y., Safi Oz., Bakkal B.H. et al. Protection by L–carnitine against radiation–induced ileal mucosal injury in the rat: pattern of oxidative stress, apoptosis and cytokines. *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. Vol. 89, N 9. pp. 732–740.
8. Andreyev H.J., Benton B.E., Lalji A., Norton C., Mohammed K. et al. Algorithm–based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013. Vol. 382. pp. 2084–2092.
9. Budworth H., Snijders A.M., Marchetti F., Mannion B., Bhatnagar S. et al. DNA repair and cell cycle biomarkers of radiation exposure and inflammation stress in human blood. *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 11. pp. 48619
10. Ch'ang H.J., Maj J.G., Paris F., Xing H.R., Zhang J. et al. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. pp. 484–490.
11. Chen H., Min X.H., Wang Q.Y., Leung F.W., Shi L. et al. Pre–activation of mesenchymal stem cells with TNF– α , IL–1 β and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation–induced intestinal injury. *Sci. Rep.* 2015. N 5. 8718 p.
12. Cullings H.M., Fijita S., Funamoto S. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat. Res.* 2006. Vol. 166, N 1. pp. 219–254.
13. Driak D., Osterreicher J., Vavrova J., Rehakova Z., Vilasova Z. Morphological changes of rat jejunum after whole body gamma–irradiation and their impact in biodosimetry. *Physiol. Res.* 2008. Vol. 57. pp. 475–479.
14. Eriksson D., Stigbrand T. Radiation–induced cell death mechanisms. *Tumor Biology.* 2010. Vol. 31. pp. 363–372.
15. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W., Hieber K., Pessu R.L. et al. Amelioration of radiation–induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex–RAD(R) in mice. *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, N 4. pp. 526–536.

16. Green D.R. The end and after: how dying cells impact the living organism. *Immunity*. 2011. Vol. 35, N 4. pp. 441–445.
17. Hauer–Jensen M., Denham J.W., Andreyev H.J. Radiation enteropathy–pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. pp. 470–479.
18. Hua G., Thin T.H., Feldman R., Haimovitz–Friedman A., Clevers H. et al. Crypt base columnar stem cells in small intestines of mice are radioresistant. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. pp. 1266–1276.
19. Ishida Y., Ohmachi Y., Nakata Y., Hiraoka T., Hamano T. et al. Dose–Response and Large Relative Biological Effectiveness of Fast Neutrons with Regard to Mouse Fetal Cerebral Neuron Apoptosis. *J. Radiat. Res.* 2006. Vol. 47. pp. 41–47.
20. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010. Vol. 13. pp. 1665–1678.
21. Janssen W.J., Henson P.M. Cellular regulation of the inflammatory response. *Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 40. N 2. pp. 166–173.
22. Karganov M., Skalny A., Alchinova I., Khlebnikova N., Grabeklis A. et al. Combined use of laser correlation spectroscopy and ICP–AES, ICP–MS determination of macro– and trace elements in human biosubstrates for intoxication risk assessment. *Trace elements and electrolytes*. 2011. Vol. 28, N 2. pp. 124–127.
23. Kim S.B., Pandita R.K., Eskiocak U., Ly P., Kaisani A. et al. Targeting of Nrf2 induces DNA damage signaling and protects colonic epithelial cells from ionizing radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. pp. 2949–2955.
24. Li H., Sun X., LeSage G., Zhang Y., Liang Z. et al. β –Arrestin 2 regulates Toll–like receptor 4–mediated apoptotic signalling through glycogen synthase kinase–3 β . *Immunology*. 2010. Vol. 130, N 4. pp. 556–563.
25. Liu B., Cheng Y., Zhang B., Bian H.J., Bao J.K. Polygonatum cyrtonema lectin induces apoptosis and autophagy in human melanoma A375 cells through a mitochondriamediated ROS–p38–p53 pathway. *Cancer Lett.* 2009. Vol. 275, N 1. pp. 54–60.
26. Liu Z., Tian H., Jiang J., Yang Y., Tan S. et al. β –Arrestin–2 modulates radiation–induced intestinal crypt progenitor/stem cell injury. *Cell Death and Differentiation*. 2016. Vol. 23, N 9. pp. 1529–1541.
27. Matsuu–Matsuyama M., Nakashima M., Shichijo K., Okaichi K., Nakayama T. et al. Basic fibroblast growth factor suppresses radiation–induced apoptosis and TP53 pathway in rat small intestine. *Radiat. Res.* 2010. Vol. 174, N 1. pp. 52–61.
28. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson’s disease // *Toxicology Review*. 2005. Vol. 24, N 4. pp. 237–257.
29. Metcalfe C., Kljavin N.M., Ybarra R., de Sauvage F.J. Stem cells are indispensable for radiation–induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14, N 2. pp. 149–159.
30. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta–particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima. *Health Physics*. 2014. Vol. 107, N 1. 44 p.
31. Paris F., Fuks Z., Kang A., Capodiceci P., Juan G. et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001. Vol. 293. pp. 293–297.
32. Qiu W., Carson–Walter E.B., Liu H., Epperly M., Greenberger J.S. et al. PUMA regulates intestinal progenitor cell radiosensitivity and gastrointestinal syndrome. *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 2, N 6. pp. 576–583.
33. Roth J.A. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination // *Biol. Res.* 2006. Vol. 39, N 1. pp. 45–57.
34. Sasaki M.S., Endo S., Hoshi M., Nomura T. Neutron relative biological effectiveness in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors: a critical review. *J. Radiat. Res.* 2016. Vol. 57, N 6. pp. 583–595.
35. Sato T., Vries R.G., Snippert H.J., Van de Wetering M., Barker N. et al. Single Lgr5 stem cells build crypt–villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009. Vol. 459, N 7244. pp. 262–265.
36. Uozaki H., Fukayama M., Nakagawa K., Ishikawa T., Misawa S. et al. The pathology of multi–organ involvement: two autopsy cases from the Tokai–mura criticality accident. *Br. J. Radiol. Suppl.* 2005. Vol. 27. pp. 13–16.

37. Uzbekov D.E., Ilderbayev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. et al. Comparative characteristics of lipid peroxidation in small intestine at progeny irradiated rats. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of Kaz NMU]. 2016. N 3. pp. 148–152.

38. Van der Flier L.G., Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu. Rev. Physiol.* 2009. Vol. 71. pp. 241–260.

39. Wang J., Boerma M., Fu Q., Hauer-Jensen M. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, N 22. pp. 3047–3055.

40. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell.* 2010. Vol. 140, N 6. pp. 798–804.

Correspondence:

Uzbekov Darkhan – PhD student in «Medicine» speciality of Semey State Medical University, Department of Pathological anatomy and Forensic medicine, Semey, Kazakhstan.

Address: East Kazakhstan region, 071400, Semey city, Shakarim street, 13 A – 72.

Phone: 87222569782, +77055301026

E-mail: darkhan.uzbekov@mail.ru

Получена: 16 марта 2017 / Принята: 30 апреля 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 616.34-614.876-616-092.4

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Ольга А. Заворохина¹, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

Айсулу Ж. Саимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Найля Ж. Чайжунусова¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Валерий Ф. Степаненко², <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

Толебай К. Рахыпбеков¹, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

Масахару Хоши³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

¹ Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация;

³ Университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония.

Введение: Эффекты облучения остаточной радиоактивностью, образовавшейся в результате ядерных взрывов, являются предметом обсуждения и исследований последствий ядерных испытаний и атомных бомбардировок. $^{56}\text{MnO}_2$ ($T_{1/2}=2,58$ ч) – один из основных нейтронно-активированных бета-излучателей в течение первых часов после нейтронной активации частиц почвенной пыли, поднявшийся в момент ядерного взрыва.

Цель: Исследовать количественный и качественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс при воздействии внутреннего и внешнего облучения.

Материалы и методы: Дизайн исследования: экспериментальный. Эксперимент проводили на 39 пятимесячных самцах крыс породы «Wistar», масса которых составляла 220 – 330 г. Крысы были разделены на 4 группы: $^{56}\text{MnO}_2$, MnO_2 , ^{60}Co и контроль. 3 крысы ^{56}Mn группы было использовано для дозиметрических исследований уровней внутреннего облучения. Органы и ткани извлекали через 3 часа после начала облучения – после умерщвления животных путем внутрибрюшинного введения большой дозы кетамина.

По 3 крысы каждой группы было умерщвлено и исследовано на 3, 14 и 60 сутки после воздействия (Таблица 1). Нейтронная активация порошкообразного MnO_2 проведена на ядерном реакторе ИВГ.1М (экспериментальная установка «Байкал-1», Курчатов, Казахстан). Полученный активированный порошок с $^{56}\text{MnO}_2$ был распылен пневматической системой над экспериментальными животными (крысы породы Wistar). Третья группа крыс подвергалась гамма-облучению ^{60}Co в дозе 2 Гр с мощностью 2,6 Гр/мин с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Чехия). Для микробиологического исследования были взяты образцы фекалий, в которых определяли содержание основных представителей кишечной микрофлоры: бифидобактерий, лактобацилл, эшерихий, условно-патогенных энтеробактерий. Полученные результаты анализировали с использованием непараметрической статистики по Манна-Уитни (программа SPSS 20) [6]. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Результаты: Проведенное исследование свидетельствует о выраженном влиянии облученного $^{56}\text{MnO}_2$ в сравнении с внешним ^{60}Co облучением на состав пристеночной микрофлоры толстого кишечника. На 3-и сутки после облучения $^{56}\text{MnO}_2$, количество основных представителей микрофлоры толстого кишечника бифидо- и лактобактерий уменьшается, а количество условно патогенных бактерии увеличивалось. Данные изменения были стойкими до 60 суток. Внешнее гамма-облучение от ^{60}Co в дозе 2 Гр также изменяет микрофлору кишечника, хотя вышеуказанные изменения явились нестойкими и постепенно возвращались к контрольному уровню.

Выводы: Внутреннее, а также внешнее облучение приводят к развитию дисбиоза, который характеризуется количественным и качественным изменением кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: $^{56}\text{MnO}_2$, внутреннее облучение, микрофлора, кишечник, крысы.

Summary

QUANTITATIVE AND QUALITATIVE COMPOSITION OF LARGE INTESTINAL MICROFLORA IN THE RATS FOLLOWING THE INTERNAL AND EXTERNAL IRRADIATION

Ynkar O. Kairkhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Olga A. Zavorochina¹, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

Aisulu Zh. Saimova¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Darkhan E. Uzbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Nailya Zh. Chaizhunusova¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Valeriy F. Stepanenko², <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

Tolebay K. Rakhypbekov¹, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

Masaharu Hoshi³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

¹ Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

² A. Tsyb Medical Research Radiological Center (MRRC) – National Medical Research Radiological Center Ministry of Health of Russian Federation, Obninsk, Russian Federation;

³ Hiroshima University, Hiroshima Japan.

Introduction: When nuclear testing and nuclear bombing in the lower atmosphere as a result of neutron activation of chemical elements in the soil and other materials produced beta and gamma emitting radionuclides. Manganese 56 ($T_{1/2} = 2.58$ hours) - is one of the dominant beta- and gamma-emitters within few hours after the neutron irradiation of soil dust following nuclear explosion in atmosphere. The effects of exposure to residual radioactivity from nuclear explosions are the subject of discussions and research of the consequences of nuclear tests and the atomic bombing.

Aim: to investigate the quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora of internal and external exposure of rats.

Materials and methods: to achieve this aim an experiment was conducted on 39 white laboratory «Wistars» rats. MnO_2 powder was activated by a neutron beam to obtain radioactive ^{56}Mn . Rats were divided into four groups: $^{56}\text{MnO}_2$, non radioactive MnO_2 , ^{60}Co - γ ray (2 Gy, whole body), and control. $^{56}\text{MnO}_2$ was obtained by neutron activation of 100 mg of MnO_2 powder using a Baikar-1 nuclear reactor (Kurchatov, Kazakhstan) and then sprayed into a sealed box containing the rats. Whole-body γ -ray irradiation of 2 Gy was performed at a dose rate of 2.6 Gy/min using a Teragam K-2 unit (UJP Praha, Praha-Zbraslav. Czech Republic). On days 3, 14, and 60 after exposure, the microbiological examination of faeces samples were taken, in which the content of the main representatives of the intestinal flora: Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia, opportunistic enterobacteria. The results

were analyzed using non-parametric Mann-Whitney statistics (SPSS 20 program) [6]. Statistically significant differences were considered between the control and experimental groups at $p < 0.05$.

Results: The study shows the pronounced effect of irradiated $^{56}\text{MnO}_2$ in comparison with the external ^{60}Co irradiation on the composition of the microflora of the large intestine. On the third day after irradiation with $^{56}\text{MnO}_2$, the number of the main representatives of the microflora of the large intestine of bifido- and lactobacilli decreased, and the number of conditionally pathogenic bacteria increased. These changes were resistant up to 60 days. External gamma irradiation from ^{60}Co in a dose of 2 Gy also changes the intestinal microflora, although the above changes were unstable and gradually returned to the control level.

Conclusion: Internal and external irradiation leads to the development of dysbiosis, characterized by quantitative and qualitative changes in the intestinal microflora.

Keywords: $^{56}\text{MnO}_2$, internal radiation, microflora, large intestine, rats.

Түйіндеме

ІШКІ ЖӘНЕ СЫРТҚЫ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ӘСЕРІНЕН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРЫНЫҢ ТОҚ ІШЕГІНІҢ МИКРОФЛОРАСЫНЫҢ САНДЫҚ ЖӘНЕ САПАЛЫҚ ҚҰРАМЫ

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Ольга А. Заворохина¹, <http://orcid.org/0000-0002-6611-9122>

Айсұлу Ж. Саимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-9564-732X>

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Найля Ж. Чайжунусова¹, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Валерий Ф. Степаненко², <http://orcid.org/0000-0002-3541-0515>

Толбай К. Рахыпбеков¹, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

Масахару Хоши³, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

² Ресей Федерциясының Денсаулық сақтау Министрлігінің «Ұлттық медициналық радиологиялық зерттеу орталығы» Федералды мемлекеттік бюджет мекемесінің филиалы А.Ф. Цыбы атындағы медициналық радиологиялық ғылыми орталығы, Обнинск қ., Ресей Федерциясы;

³ Хиросима Университеті, Хиросима қ., Жапония.

Кіріспе: Ядролық жарылыстар нәтижесінде пайда болған қалдықтық радиобелсендіргішпен сәулелену әсері ядролық сынақтардың және атомдық бомбалаулардың зардаптарын талқылаудың және зерттеудің негізгі болып табылады. Марганец 56 ($T_{1/2}=2,58$ ч) – ядролық жарылыстар кезінде көтерілген топырақ шаңы бөлшектерінің нейтрондық белсендендірілуінен кейінгі алғашқы сағаттардағы негізгі нейтронды –белсендендірілген бета-сәулелендіргіштердің бірі.

Мақсаты: Егеуқұйрықтарының ішкі және сыртқы сәулеленудің әсерінен кейінгі тоқ ішек микрофлорасының сандық және сапалық құрамын зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны: экспериментальды. Қойылған мақсатқа жету үшін салмағы 220-230 г болатын, ақ зертханалық «Wistar» тұқымының 39 егеуқұйрықтарына эксперимент жүргізілді. Егеуқұйрықтар 4 топқа бөлінді: $^{56}\text{MnO}_2$, MnO_2 , ^{60}Co және бақылау. ^{56}Mn тобының 3 егеуқұйрығы ішкі сәулелену деңгейін дозиметриялық зерттеу үшін қолданылды. MnO_2 ұнтағын радиобелсенді ^{56}Mn алу үшін нейтронды сәулелену көмегімен белсендендірдік. Егеуқұйрықтар төрт топқа бөлінді: $^{56}\text{MnO}_2$, радиобелсенді емес MnO_2 , ^{60}Co - ү сәуле (2 Гр, бүкіл денесе), және бақылау тобы. Әсер етуден кейінгі 3, 14 және 60-шы тәулікте микробиологиялық

зерттеуге нәжіс сынамалары алынды. Ұнтақ тәрізді MnO_2 нейтронды белсендендірілуі ИВГ.1М ядролық реакторда (экспериментальды құрылғы «Байкал-1», Курчатов, Қазақстан). Алынған белсендендірілген ұнтақ $^{56}MnO_2$ пневматикалық жүйемен жануарларға тозандандырылды. Егеуқұйрықтардың 3 тобы чех мемлекетінің радиотерапевтикалық құрылғысын «Teragam K-2 unit» (UJP Praha, Praha-Zbraslav, Чехия) қолданумен 2 Грей дозада ^{60}Co гамма – сәулеленуге ұшырады. Микробиологиялық зерттеу үшін тоқ ішек құрамы алынды. Онда ішек микрофлорасының негізгі өкілдері анықталды: бифидобактериялар, лактобациллалар, эшерихиялар, шартты - патогенді энтеробактериялар. Алынған нәтижелер Манна-Уитни бойынша параметрлік емес статистиканы қолданумен талданды (программа SPSS 20) [6]. Бақылау және тәжірибелік топтар арасындағы айырмашылық $p < 0,05$ болған жағдайда статистикалық мәнді деп саналды.

Нәтижелер: Жүргізілген зерттеу сәулеленген $^{56}MnO_2$ -дің сыртқы ^{60}Co сәулеленумен салыстырғанда тоқ ішектің микрофлорасының құрамына айқын әсер көрсететіні анықталды. $^{56}MnO_2$ –мен сәулеленгеннен кейін 3 тәулікте тоқ ішек микрофлорасының негізгі өкілдерінің бифидо- және лактобактериялардың саны азаяды. Ал шартты – патогенді бактериялар саны жоғарлады. Бұл өзгерістер 60 күнге дейін сақталды. ^{60}Co сыртқы гамма – сәулелену де ішек микрофлорасын өзгертеді, бірақ бұл өзгерістер тұрақсыз болып біртіндеп қалпына келді.

Қорытынды: Ішкі және сыртқы сәулелену ішек микрофлорасының сандық және сапалық өзгерісімен сипатталатын дисбиоздың дамуына әкеледі.

Негізгі сөздер: $^{56}MnO_2$, ішкі сәулелену, микрофлора, тоқ ішек, егеуқұйрықтар.

Библиографическая ссылка:

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Хоши М. Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс под воздействием внутреннего и внешнего облучения // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 45-58.

Kairkhanova Y.O., Zavorochina O.A., Saimova A.Zh., Uzbekov D.E., Chaizhunusova N.Zh., Stepanenko V.F., Rakhymbekov T.K., Hoshi M. Quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora in the rats following the internal and external irradiation. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 45-58.

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Хоши М. Ішкі және сыртқы сәулеленудің әсерінен егеуқұйрықтарының тоқ ішегінің микрофлорасының сандық және сапалық құрамы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 45-58.

Введение. Толстый кишечник является местом обитания максимального количества микроорганизмов (по сравнению с другими отделами пищеварительного тракта).

Микрофлора состоит из трех групп микроорганизмов: главной (бифидобактерии и бактероиды — почти 90% от всех микробов), сопутствующей (лактобактерии, эшерихии, энтерококки — около 10%) и остаточной (цитробактер, энтеробактер, протеи, дрожжи, клостридии, стафилококки и др. — около 1%). [3,13,16,33].

Как известно нормальная микрофлора организма человека участвует в формировании иммунологической реактивности, предотвращает развитие в кишечнике патогенных микробов, синтезирует витамины (фолиевую кислоту, цианкобаламин, филлохиноны) и физиологически активные амины,

осуществляет гидролиз токсичных продуктов метаболизма белков, жиров и углеводов, предотвращая эндотоксинемию [1,4].

Но при воздействии экзо- и эндогенных факторов, этот мощный по составу и количеству микробиоценоз нарушается в сторону увеличения неблагоприятной микрофлоры и приводит к возникновению дисбактериоза [14,20,22].

Одним из внешних факторов влияющих на микрофлору является ионизирующее излучение, включающие ультрафиолетовое, рентген, альфа-, бета- лучи [23,26].

С каждым годом увеличивается количество искусственных источников излучения, используемых в разных сферах деятельности человека. Не исключено, что даже в настоящее время существует угроза воздействия облучения: при проведении

медицинских процедур, при работе на объектах ядерной энергетики, при проживании в зонах загрязненных в результате испытаний ядерного оружия, многолетней деятельности и аварий на ядерно- и радиационно- опасных объектах. При этом, в результате нейтронной активации химических элементов в составе почвы образуются бета- и гамма-излучающие радионуклиды [19]. Радионуклид $^{56}\text{MnO}_2$ ($T_{1/2}=2,58$ ч) – один из основных нейтронно-активированных бета-излучателей в течение первых часов после нейтронной активации частиц почвенной пыли [28,32,33].

Для того, чтобы оценить биологический эффект, нейтронно-активированного порошка $^{56}\text{MnO}_2$, последний распыляли над животными.

Целью нашей работы явилось исследование качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника крыс при воздействии внутреннего и внешнего облучения.

Материалы и методы. Дизайн исследования – экспериментальный. Для достижения поставленной цели были приобретены белые лабораторные крысы породы «Wistar» из Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, паспорт здоровья KZ № 1500001833., Казахстан. Крысы «Wistar» - это первые стандартизированные животные, которые были выведены в 1906 году в Вистаровском институте [2]. Важным преимуществом белых лабораторных крыс перед другими животными является то, что они более устойчивы к инфекционным заболеваниям и дают большой приплод [10].

Исследование проводилось в Объединенной учебно – научной лаборатории Государственного медицинского университета города Семей в 2016 году, были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). По окончании эксперимента животные были умерщвлены методом декапитации с применением «кетамина» [17].

В эксперименте были задействованы крысы в количестве 39, масса которых составляла 220 – 250 г. Все животные содержались в сходных условиях в отношении

температуры, влажности и освещения, а также рациона питания. В эксперименте крысы были разделены на 4 группы: $^{56}\text{MnO}_2$, не активированный MnO_2 , ^{60}Co γ лучей (2 Гр, все тело), и контроль.

Первую группу составили крысы после ингаляционного воздействия $^{56}\text{MnO}_2$ ($n=9$). Чтобы получить первую группу животных была проведена работа в двух этапах [18,19]:

1. **Облучение порошка MnO_2 .** $^{56}\text{MnO}_2$ был получен путем нейтронной активации 100 мг порошка MnO_2 с использованием ядерного реактора Байкал-1 в Национальном ядерном центре, г.Курчатов, Казахстан. Флюенс тепловых нейтронов составил 4×10^{13} н/см². Через 6 мин после окончания нейтронной активации была начата экспозиция экспериментальных животных порошком $^{56}\text{MnO}_2$.

2. **Распыление активированного порошка $^{56}\text{MnO}_2$ над крысами.** Активированный порошок $^{56}\text{MnO}_2$ был пневматически (ингаляционное) распылен над девятью крысами-самцами линии Вистар, которые находились в специальном боксе. Начальная активность распыленного порошка составила $2,74 \times 10^8$ Бк. Продолжительность экспозиции крыс радиоактивным порошком составила 3,5-4,0 часа (начиная с момента распыления порошка $^{56}\text{MnO}_2$ до хирургического извлечения органов).

Данный этап исследования был проведен на базе РГП «Национальный ядерный центр (НЯЦ) Республики Казахстан», КИР «Байкал-1» г. Курчатов.

Во второй группе на крыс воздействовали не активированным марганцем (MnO_2) ($n=9$). Окись марганца MnO_2 распыляли в специальном боксе, в котором находились 9 крыс и выдерживались в течение двух часов.

Третью группу крыс облучали однократной дозой (2 Гр) гамма-излучения ^{60}Co мощностью 2,6 Гр/мин с использованием чешского радиотерапевтического устройства «Teragam K-2 unit» (UJP Прага, Чехия) в онкологическом диспансере г. Семей. Во время экспозиции животных помещали в специально сконструированные боксы из органического стекла с отдельными отсеками для каждой крысы.

Четвертая группа – контрольная ($n=9$) составили интактные животные.

Для дозиметрических исследований уровней внутреннего облучения использовали по три крысы с ^{56}Mn группы. Органы и ткани извлекали через 3 часа после начала облучения – после умерщвления животных путем внутрибрюшинного введения большой дозы кетамина.

Активность ^{56}Mn измеряли в органах и тканях животных с использованием метода гамма-спектрометрии. Поглощенные доли энергии от внутреннего бета- и гамма-

облучения органов, тканей и всего тела были рассчитаны методом стохастического моделирования взаимодействия ионизирующего излучения с веществом (метод Монте-Карло, версия MCNP-4C) с использованием возрастозависимого математического фантома экспериментальной крысы [18,19,29].

По 3 крысы каждой группы было умерщвлено и исследовано содержимое толстого кишечника на 3, 14 и 60 сутки после воздействия (Таблица 1).

Таблица 1.

Экспериментальные группы.

Группы исследования	Доза (всего тела)	Количество крыс			Вес крыс (g, mean \pm SE)
		Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	
$^{56}\text{MnO}_2$	0.15 \pm 0.025 Гр	3	3	3	202 \pm 6.7
MnO_2	0 Гр	3	3	3	202 \pm 5.8
^{60}Co γ лучей	2 Гр	3	3	3	207 \pm 11.0
Контроль	0 Гр	3	3	3	202 \pm 9.6

Содержимое толстого кишечника отбирали в стерильную емкость и отправляли на микробиологический анализ, в бактериологическую лабораторию на базе КГКП «Инфекционной больницы г.Семей» в течение двух часов. Микробиологические исследования проводили согласно методике, предложенной Л.И. Кафарской и Н.А. Коршуновым [5]. Образец взвешивали, гомогенизировали в 0,85 % растворе хлорида натрия, получая исходное разведение 10^{-1} . Из исходного разведения готовили 9 десятикратных разведений в физиологическом растворе вплоть до разведения 10^{-10} . Засев из десятикратных разведений фекалий проводили тотчас после их приготовления.

Посевы культивировали в течение 24-72 часов при температуре 37 $^{\circ}\text{C}$.

Выделенные микроорганизмы идентифицировали по культуральным, морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

Подсчет каждой группы микроорганизмов в 1 грамме фекалий проводили по формуле: $M = N \cdot 10^{n+1}$; где M – число микроорганизмов в 1 грамме, N – количество колоний, выросших на поверхности пластинчатого агара и в глубине высокого столбика, n - степень разведения материала [16]. Окончательный результат количественного содержания бактерий в

грамме фекалий выражали как lg КОЕ/г. Среднее значение, полученное из образцов, взятого от одного животного, использовали для расчета статистических показателей в группе [21].

Полученные результаты анализировали с использованием непараметрической статистики по Манна-Уитни (программа SPSS 20) [6]. В описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы, а также 25 и 75 квартильных диапазонов. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол № 5 от 16.04.2014 г.), в соответствии с Директивой Европейского парламента по защите животных, используемых для научных целей [24,9]. Во время проведения эксперимента соблюдались правила проведения доклинических исследований согласно Приказу Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 года №415 [7].

Результаты исследования

Настоящее экспериментальное исследование проведено на лабораторных

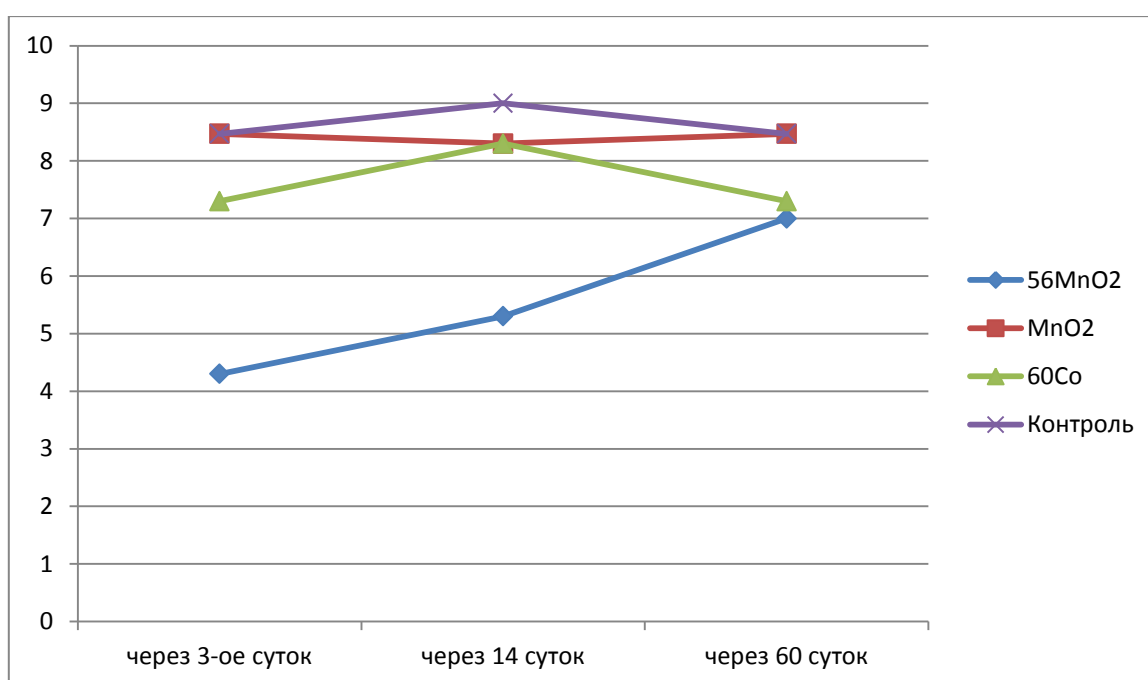
животных (крысы породы «Wistar») с использованием нейтрон-активированного $^{56}\text{MnO}_2$ (внутреннее облучение) и внешнего облучения источником ^{60}Co (2 Гр).

Доза внутреннего облучения ($^{56}\text{MnO}_2$) составила - 0.15 ± 0.025 Гр во всем теле и 1.65 ± 0.18 Гр в толстом кишечнике. Доза внешнего облучения от ^{60}Co составила 2,0 Гр - группа (3). Результаты по оценке доз внутренних органов крыс, подвергшихся воздействию $^{56}\text{MnO}_2$, были опубликованы ранее и было обнаружено, что самые высокие

дозы были зарегистрированы в толстом кишечнике [19,29].

В результате проведенного исследования было обнаружено, что количество бифидобактерий через 3-ое суток после облучения умеренно снижается – до $\lg 4,3$ (4,15; 4,38) в первой группе по сравнению с $\lg 8,47$ (8,38; 8,73) в контроле, и это сохраняется до трех дней после облучения ($p=0,043$). А в группе внешнего облучения (^{60}Co) количество бифидобактерий снижалось до $\lg 7,3$ (7,15; 7,38) ($p=0,05$) (График 1).

График 1. Сравнительный анализ количества *Bifidobacterium spp.*



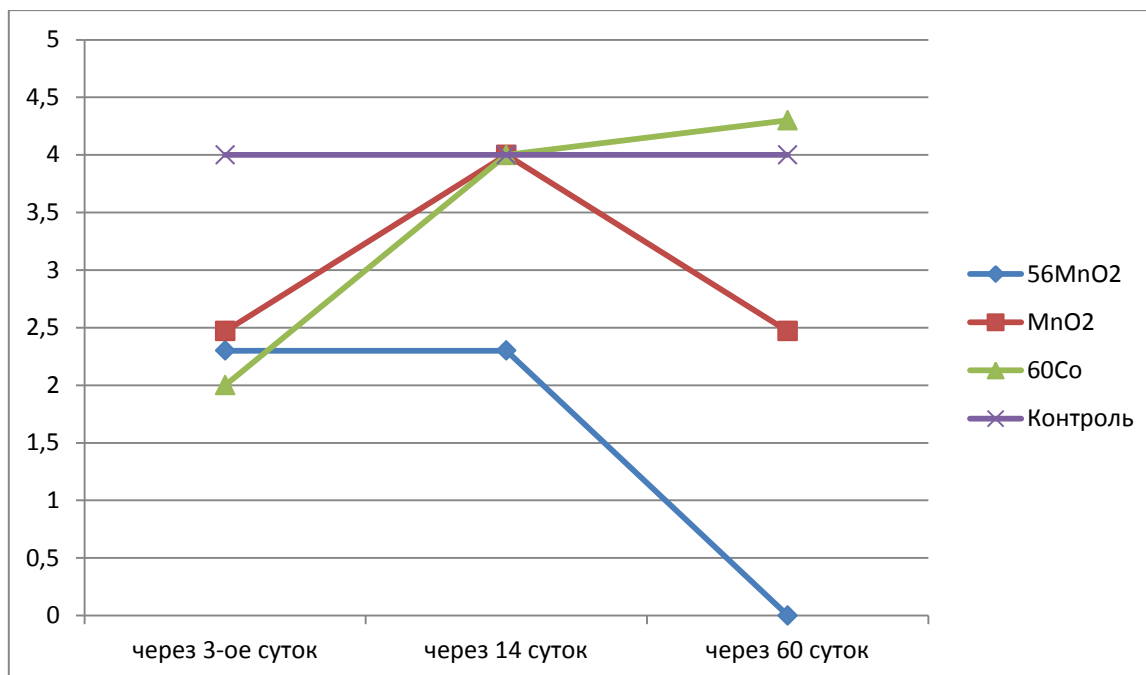
Количество лактобактерий через 3 дня после облучения снизилось до - $\lg 2,3$ (2,3; 2,38) ($^{56}\text{MnO}_2$) и постепенно к 60-м суткам равнялось нулю - $\lg 0$ (^{56}Mn) ($p=0,043$). В группе внешнего облучения количество лактобактерий к 3-м суткам после облучения статистически значимо снизилось ($p=0,043$) до $\lg 2,0$ (2,0; 2,15), но оно постепенно пришло в норму (График 2).

Количество *E.coli* в группах внутреннего облучения через 3-ое суток после воздействия снижалось до $\lg 5,3$ (5,3; 5,38) ($^{56}\text{MnO}_2$) по сравнению с контролем $\lg 7,0$ (7,0; 7,23) ($p=0,043$). Постепенно на 60-е сутки их количество равнялось к нулю. В группах облученных ^{60}Co количество *E.coli* через 3-ое

суток после воздействия умеренно снижается до $\lg 5,3$ (5,15; 5,38) по сравнению с контрольной группой. К 14-м суткам в группах облученных ^{60}Co количество кишечной палочки нормализовалось, а к 60-м – вновь уменьшилось до $\lg 5,3^*$ (2,65; 5,3) ($p=0,046$).

Кроме того, в первой группе после нейтронного облучения на 60-е сутки из условно патогенной микрофлоры выделялись *Klepsiella spp.* в количестве $\lg 6,3$ (6,3; 6,38) (^{56}Mn) ($p=0,034$), которых в норме вообще не бывает [8].

Бактерии рода *Citrobacter* обнаруживались только в группах внутреннего облучения на 3-и сутки $\lg 7,3$ (3,65; 7,3), но на 14-е сутки после облучения их колонии исчезали (табл.2).

График 2. Сравнительный анализ количества *Lactobacillus spp.*

Важный показатель дисбиотического состояния кишечника – количество грибов рода *Candida*. Их обнаружили в группах внутреннего и внешнего облучения. В группе после облучения нейтронно активированным марганцем $^{56}\text{MnO}_2$ и ^{60}Co отмечалось наличие грибов рода *Candida* на 60-е сутки после облучения в количестве $\lg 3,47$ (3,38; 3,47) ($p=0,025$) и $\lg 3,47$ (3,38; 3,47) ($p=0,034$), соответственно. Они регистрировались только на 60-е сутки и отсутствовали на остальных сроках исследования (табл. 2).

Во второй группе MnO_2 количественный и качественный состав микрофлоры соответствовал контрольной группе.

Обсуждение

В настоящей работе были исследованы, эффекты воздействия ^{56}Mn на количественный и качественный состав микрофлоры толстого кишечника в малых дозах в течение 60 дней. Изменение микрофлоры было выраженным после воздействия ^{56}Mn в дозе 0,15 Гр, в то время как в группе внешнего ^{60}Co -γ-облучения в дозе 2 Гр были незначительные изменения.

К настоящему времени состояние микрофлоры кишечника исследовано в основном при внешнем облучении в дозах, вызывающих у животных и человека лучевую болезнь.

Но остается не изученным влияние на микрофлору малых доз внутреннего

остаточного облучения, которые могут быть образованы в почвенной пыли вследствие атомных бомбардировок и/или атмосферных/наземных ядерных испытаний [18,29]. Поэтому изучение воздействия радиационных факторов на кишечный микробиоценоз актуально для оценки и прогнозирования состояния гомеостаза неспецифической резистентности организма.

Ряд исследований с использованием мышей, крыс, свиней, собак, и человека показали множественные изменения специфической микрофлоры кишечника, что демонстрирует чувствительность этих бактерий к общему и частичному облучению тела хозяина. [25,26]

Настоящее исследование показало, что при воздействии внутреннего облучения ^{56}Mn , уже к 3-м суткам развивался резко выраженный дисбактериоз кишечника: значительно увеличивалось количество гнилостных микробов и снижалось число лактобактерий. В литературных данных подобные изменения, представлены при высоком торакальном рентгеновском облучении [10, 11].

В предыдущих исследованиях было выявлено что, облучение тонкого кишечника с дозой 6,3 Гр у крыс приводит к 4-кратному уменьшению лактобактерии и 1000-кратному увеличению псевдомонад, достигая максимального уровня на 6-7 дни [30].

Таблица 2.

Изменения просветной микрофлоры толстого кишечника Me (25; 75%), p.

Микро-организмы	⁵⁶ MnO ₂			MnO ₂			⁶⁰ Co			Контроль		
	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток	Через 3-ое суток	Через 14 суток	Через 60 суток
E.coli	5,3* (5,3; 5,38)	7,3 (7,3; 7,38)	0*	5,47 (5,38; 6,38)	7,0 (6,23; 7,15)	5,47 (5,47; 6,38)	5,3* (5,15; 5,38)	5,47 (5,23; 6,38)	5,3* (2,65; 5,3)	7,0 (7,0; 7,23)	7,0 (7,0; 7,15)	7,0 (7,0; 7,23)
Citrobacter spp.	7,3 (3,65; 7,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Klepsiella spp.	0	0	6,3*# (6,3; 6,38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bifidobacterium spp.	4,3*# (4,15; 4,38)	5,3* (5,15; 6,38)	7,0* (7,0; 7,23)	8,47 (8,47; 8,58)	8,3 (8,3; 8,8)	8,47 (8,23; 8,58)	7,3* (7,15; 7,38)	8,3 (7,88; 8,3)	7,3* (7,15; 7,38)	8,47 (8,38; 8,73)	9,0 (8,5; 9,15)	8,47 (8,38; 8,73)
Lactobacillus spp.	2,3* (2,3; 2,38)	2,3* (2,3; 2,38)	0*#	2,47 (2,38; 3,38)	4,0 (3,23; 4,15)	2,47 (2,38; 3,23)	2,0* (2,0; 2,15)	4,0 (3,0; 4,15)	4,3 (4,15; 4,3)	4,0 (4,0; 4,23)	4,0 (4,0; 4,23)	4,0 (4,0; 4,15)
Candida spp.	0	0	3,47* (3,38; 3,47)	0	0	0	0	0	3,47* (3,38; 3,47)	0	0	0
Плесень	0	4,3 (2,15; 4,3)	0	4,3 (2,15; 4,3)	4,3 (2,15; 4,3)	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. * – p<0,05 по отношению к данным в группе контроль, # – p<0,05 по отношению к данным в группе Собо

Облучение кишечника (19,4 Гр) или всего тела (13,6 Гр) у крыс приводит к избыточному бактериальному росту микроорганизмов в тонком кишечнике [24], а в наших исследованиях, такие изменения наблюдались и при 0,15 Гр дозе внутреннего облучения.

В результате действия радиоактивного излучения гибнет бифидофлора и лактофлора, и на фоне уменьшения количества бифидофлоры снижается иммунитет и начинает активно размножаться условно-патогенная флора (стрептококки, стафилококки, энтерококки, неполноценные кишечные палочки, клостридии, протей, бактероиды, грибы рода Кандида и др.). Вследствие этого, эксперименты по нарушению нормофлоры имеют как теоретическое, так и практическое значение для медицины.

Наши исследования свидетельствуют о выраженном влиянии облученного $^{56}\text{MnO}_2$ и ^{60}Co на состав пристеночной микрофлоры толстого кишечника. Подтверждено резкое снижение количества анаэробной нормофлоры и увеличение числа условно-патогенных микроорганизмов, что и приводит к клиническим нарушениям организма.

Заключение

Выявленные изменения позволяют сделать вывод о наличии реактивности пристеночной микрофлоры кишечника крыс на воздействие внутреннего и внешнего облучения.

При внутреннем облучении уровень радиоактивности $^{56}\text{MnO}_2$ был довольно низким, но наблюдаемые биологические эффекты были выраженными. Так как, $^{56}\text{MnO}_2$ испускает бета частицы и гамма-кванты, но биологические эффекты, обнаруженные в нашем исследовании могут быть связаны с бета излучением.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов

Кайрханова Ы. – набор материала, обработка данных, написание статьи;

Заворохина О.А. – анализ полученных данных, редактирование;

Саимова А.Ж, Узбеков Д.Е. – практическое проведение всех этапов данного эксперимента, участие в анализе литературных данных;

Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М.– научное руководство при проведении эксперимента и при написании статьи.

Данное исследование проводилось в рамках Научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей «Беспрецедентное мультицентровое экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с использованием ядерного реактора», номер гос.регистрации 0115PK03153.

В данном международном проекте принимали участие ученые разных стран, такие как: профессор PhD Масахару Хоши (Япония), профессор PhD Нариаки Фуджимото (Япония), профессор PhD Казуко Шичижо, д.б.н., профессор Степаненко Валерий Федорович (Российская Федерация); отечественные специалисты: ассоциированный профессор PhD Жумадилов Касым Шаймарданович, д.м.н., профессор Рахыпбеков Толебай Косиябекович, д.м.н., профессор Чайжунусова Найля Жакияновна, а также докторанты PhD Саимова Айсулу Жумабаевна, Кайрханова Ынкар Окимхановна и Узбеков Дархан Есенгалиевич.

Литература:

1. *Бондаренко В.М., Воробьев А.А.* Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // *Микробиология*. 2004. №1. С. 84–87.
2. Вистаровский институт. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. (дата обращения 15.12.2014).
3. *Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А. и др.* Анализ штаммовой общности пристеночных биотопов желудочно-кишечного тракта // *Вестник Рос. АМН*. 2004. №6. С. 15-18.
4. *Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Буданова Е.В., Зуденков А.Е.* Сравнительное изучение пристеночной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах // *Микробиология*. 2001. № 1. С. 62–67.
5. *Газимурова Л.Д., Титова Л.П., Ключко Н.Л.* Современные методы диагностики, лечение и профилактики заболеваний: сб. инструктив. метод. док. - Минск, 2010. №11. С. 189-208.

6. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здоровье. 2016. №2. С.5-28.
7. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. <http://online.zakon.kz> (дата обращения 20.12.2014)
8. Ермоленко Е.И., Донец В.Н., Дмитриева Ю.В., Ильясов Ю.Ю., Суворова М.А., Громова Л.В., Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. 2009. Вып. 1. С. 157-167.
9. Закон об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ. Утверждены приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 745. URL:<http://egov.kz/> (дата обращения 29.11.2014)
10. Использование крыс в эксперименте. 07.09.2012. URL:<http://handcent.ru/laboratorye-zhivotnye/416-ispolzovanie-krys-v-eksperimente-chast-1.html>
11. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А. Аутофлора как индикатор рационального поражения организма. М., "Медицина", 1966. 165 с.
12. Коршунов В.М., Киссина Е.В., Иконникова Т.Б. и др. Влияние препаратов из лактобацилл и бифидобактерий на микрофлору кишечника мышей, облученных гамма-квантом // Микробиология 1980. №6. С. 47-54.
13. Коршунов В.М., Поташник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Микробиология. 2001. № 2. С. 57-61.
14. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 7. С. 22–33.
15. Несвижский Ю.В. Изучение изменчивости кишечного микробиоценоза человека в норме и патологии // Вестник Рос. АМН. 2003. №1. С.49-53.
16. Николаева И.В., Шейбак В.М., Лелевич С.В., Кравчук Р.И. Структура микробиоценоза кишечника крыс, получавших ацетаминофен // Вестник ВГМУ. 2014. Том 13. №1. С.56-62.
17. Правила разведения лабораторных крыс в виварии в соответствии со Статусом Научного исследовательского центра. Карагандинский государственный университет им. Букетова, Республика Казахстан. Караганда, 2013. 23 с
18. Рахымбеков Т.К., Хоши М., Степаненко В.Ф., и др. Радиационно-биологический эксперимент на комплексе исследовательских реакторов «Байкал-1» // Человек. Энергия. Атом. 2015. №2(24). С. 43-45.
19. Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Каприн А.Д. и др., Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 4. С.112-125
20. Урсова Н.И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде // Русский медицинский журнал 2004. Т. 12, №16. С. 957-959.
21. Хоулта Дж. с соавт. Определитель бактерий Берджи // под ред. - изд. в 2х томах. - М: Мир, 1997. - 800с.
22. Шендеров Б.А. Микрофлора пищеварительного тракта - важнейший фактор поддержания микробиологического гомеостаза хозяина // Клиническое питание. 2005. №2. С.2-5.
23. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? // Gut. 2005 Aug; 54(8): 1051–1054.
24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Offic. J. of the Europ. Union. 2010. L276. P. 33-79. 15.
25. Kent T.H., Osborne J.W., Wende C.M. Intestinal flora in whole-body and intestinal X-irradiated rats. Radiat Res 1968; 35(3):635–51.

26. Kim Y.S., Kim J., Park S.J. Highthroughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy. *Anaerobe*. 2015; 33: 17-60.

27. Lam V., Moulder J.E., Salzman N.H. et al. Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure. *Radiat Res*. 2012;177:573–583.

28. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Phys*. 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 44.

29. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*, March 2017, Volume 56, Issue 1, pp 47–54.

30. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays // *Radiat. Environ. Biophys*. 2008. V. 47, N 3. P. 323-330. 10.

31. Vincent J.G., Veomett R.C., Riley R.F. Relation of the indigenous flora of the small intestine of the rat to post-irradiation bacteremia. *J Bacteriol* 1955; 69(1): 38–44.

32. Weitz R. Reconstruction of beta-particle and gamma-ray doses from neutron activated soil at Hiroshima and Nagasaki // *Health Phys*. 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 43. 12.

33. Xu J., Gordon J.I. Honor the symbionts // *Proc. Nat. Acad. Scienses*. 2003. Vol.100, №18. - P.10452-10459.

References:

1. Bondarenko V.M., Vorob'ev A.A. Disbiozy i preparaty s probioticheskoi funktsiei [Dysbiosis and preparations with probiotic function]. *Mikrobiologii* [Microbiology]. 2004. № 1. P. 84–87. [in Russian].

2. Vistarovskii institut. [The Wistar Institute] URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. (data obrashcheniya 15.12.2014).

3. Vorob'ev A.A., Nesvizhskii Yu.V., Bogdanova E.A. i dr. Analiz shtammovoi obshchnosti pristenochnykh biotopov zheludochno-kishechnogo trakta [Analysis of the strain of common parietal biotopes of the

gastrointestinal tract]. *Vestnik Ros. AMN* [Herald of Russian AMN]. 2004. № 6. P. 15-18. [in Russian]

4. Vorob'ev A.A., Nesvizhskii Yu.V., Budanova E.V., Zudenkov A.E. Sravnitel'noe izuchenie pristenochnoi mikroflory tolstoi kishki v eksperimente na myshakh [Comparative study of parietal microflora of the colon in an experiment on mice]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 2001. № 1. P. 62–67. [in Russian]

5. Gazimurova L.D., Titova L.P., Klyuiko N.L. *Sovremennye metody diagnostiki, lechenie i profilaktiki zabolevanii* [Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases]. sb. instruktiv. metod. dok. Minsk [a collection of instructive documents - a document]. Minsk., 2010. №11. P. 189-208. [in Russian]

6. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Sravnenie kolichestvennykh dannykh dvukh nezavismykh vyborok s ispol'zovaniem programmnoho obespecheniya STATISTICA i SPSS: parametricheskie i neparametricheskie kriterii [Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 5-28. [in Kazakhstan]

7. Evropeiskaya konventsia o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh. <https://online.zakon.kz> (data obrashcheniya 20.12.2014)

8. Ermolenko E.I., Donets V.N., Dmitrieva Yu.V., Il'yasov Yu.Yu., Suvorova M.A., Gromova L.V. Vliyanie probioticheskikh enterokokkov na funktsional'nye kharakteristiki kishhechnika krysa pri disbioze, indutsirovannom antibiotikami // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. Ser. 11. 2009. Vyp. 1. Pp. 157-167. [in Russian]

9. *Zakon ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovaniy biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Law on the approval of the Rules for preclinical (non-clinical) studies of biologically active substances]. November 19, 2009 No. 745. URL: <http://egov.kz/> (data obrashcheniya 29.11.2014) [in Kazakh]

10. Ispol'zovanie krysa v eksperimente [The use of rats in the experiment.]. 07.09.2012. URL: <http://handcent.ru/laboratornye-zhivotnye/416-ispolzovanie-krysa-v-eksperimente-chast-1.html>

11. Klemparskaya N.N., Shal'nova G.A. *Autoflora kak indikator ratsional'nogo porazheniya organizma* [Autoflora as an indicator of rational damage to the body]. M. Medicine, 1966. [in Russian]
12. Korshunov V. M., Kissina E. V., Ikonnikova T. B i dr. Vliyaniye preparatov iz laktobatsill i bifidobakterii na mikrofloru kishechnika myshei, obluchennykh gamma-kvantom [Effect of drugs from lactobacilli and bifidobacteria on the intestinal microflora of mice irradiated with a gamma quantum]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 1980. №6. P. 47-54. [in Russian]
13. Korshunov V.M., Potashnik L.V., Efimov B.A. i dr. Kachestvennyi sostav normal'noi mikroflory kishechnika u lits razlichnykh vozrastnykh grupp [Qualitative composition of normal intestinal microflora in persons of different age groups]. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 2001. № 2. P.57-61. [in Russian]
14. Mitrokhin S.D. Disbakterioz: sovremennye predstavleniya. Diagnostika. Vozmozhnosti lecheniya [Dysbacteriosis: modern representations. Diagnostics. Treatment options] *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2004. T. 49. № 7. P. 22–33. [in Russian].
15. Nesvizhskii, Yu.V. Izuchenie izmenchivosti kishechnogo mikrobiotsenoza cheloveka v norme i patologii [Study of variability of human intestinal microbiocenosis in norm and pathology]. *Vestnik Ros. AMN* [Herald of Russian AMN]. 2003. №1. P.49-53. [in Russian]
16. Nikolaeva I.V., Sheibak V.M., Lelevich S.V., Kravchuk R.I. Struktura mikrobiotsenoza kishechnika krysa, poluchavshikh atsetaminofen // *Vestnik VGMU*. 2014. TOM 13. №1. P. 56-62. [in Russian]
17. Pravila razvedeniya laboratornykh krysa v vivarii v sootvetstvii so Statusom Nauchnogo issledovatel'skogo tsentra. Karagandinskii gosudarstvennyi universitet im. Buketova, Respublika Kazakhstan. [Rules of breeding of laboratory rats in a vivarium in accordance with the Status of the Scientific Research Center, Karaganda State University named after Buketov]. g. Karaganda, 2013 [in Russian].
18. Rakhypbekov T.K., Khoshi M., Stepanenko V.F., i dr. Radiatsionno-biologicheskii eksperiment na komplekse issledovatel'skikh reaktorov «Baikal-1» [Radiation-biological experiment on a complex of research reactors "Baikal-1"]. *Chelovek. Energiya. Atom.* [Human. Energy. Atom.]. 2015. №2 (24). P.43-45. [in Russian]
19. Stepanenko V.F. , Rakhypbekov T.K., Kaprin A.D. i dr., Oblucheniye eksperimental'nykh zhivotnykh aktivirovannoi neitronami radioaktivnoi pyl'yu: razrabotka i realizatsiya metoda – pervye rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Irradiation of laboratory animals by neutron activated dust: development and application of the method – first results of international multicenter study]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2016, vol. 25, №4, pp. 111-125. [in Russian]
20. Ursova N.I. Mikrobiotsenoz otkrytykh biologicheskikh sistem organizma v protsesse adaptatsii k okruzhayushchei srede [Microbiocenosis of open biological systems of the organism in the process of adaptation to the environment]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medicine journal]. 2004. T. 12, №16. P.957-959. [in Russian]
21. Khoulta Dzh. s soavt. *Opredelitel' bakterii Berdzhi* [The Berjee bacteria determinant] pod red. - izd. v 2kh tomakh. M: Mir, 1997. P. 800. [in Russian]
22. Shenderov B.A. Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta - vazhneishii faktor podderzhaniya mikroekologicheskogo gomeostaza khozyaina [The microflora of the digestive tract is an important factor in maintaining the microecological homeostasis of the host]. *Klinicheskoe pitaniye* [Clinical nutrition]. 2005. №2. P.2-5. [in Russian]
23. Andreyev J. *Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance?* *Gut*. 2005 Aug; 54(8): 1051–1054.
24. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 *Offic. J. of the Europ. Union*. 2010. L276. P. 33-79. 15.
25. Kent T.H., Osborne J.W., Wende C.M. Intestinal flora in whole-body and intestinal x-irradiated rats. *Radiat Res* 1968; 35(3):635–51.
26. Kim Y.S., Kim J., Park S.J. Highthroughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy. *Anaerobe*. 2015; 33: 1–7.

27. Lam V., Moulder J.E., Salzman N.H. et al. Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure. *Radiat Res.* 2012; 177: 573–583.
28. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Phys.* 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 44.
29. Stepanenko V, Rakhypbekov T, Otani K, , et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 1: Dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*, March 2017, Volume 56, Issue 1, P. 47–54
30. Tanaka K., Endo S., Imanaka T., Shizuma K., Hasai H., Hoshi M. Skin dose from neutron-activated soil for early entrants following the A-bomb detonation in Hiroshima: contribution from beta and gamma rays. *Radiat. Environ. Biophys.* 2008. V. 47, N 3. P. 323-330.
31. Vincent J.G., Veomett R.C., Riley R.F. Relation of the indigenous flora of the small intestine of the rat to post-irradiation bacteremia. *J Bacteriol* 1955; 69(1):38–44.
32. Weitz R. Reconstruction of beta-particle and gamma-ray doses from neutron activated soil at Hiroshima and Nagasaki // *Health Phys.* 2014. V. 107, Suppl. 1. P. 43. 12.
33. Xu J., Gordon J.I. Honor the symbionts. *Proc. Nat. Acad. Scienses.* 2003. Vol.100, №18. - P. 10452-10459.

Контактная информация:

Кайрханова Ынкар Окимхановна – докторант PhD 3–го года обучения, Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071410, Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая, 103.

E-mail: Inkar1357@mail.com

Телефон: 8-777-764-08-81.

Получена: 2 мая 2017 / Принята: 19 июня 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 618.14–006.3.04–089

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ САРКОМОЙ

Владислав С. Сухин, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», Отделение онкогинекологии.
г. Харьков, Украина.

Резюме

Введение. Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) занимает третье место после лейомиосаркомы и недифференцированной саркомы матки; относится к редко встречающимся эндометриальным опухолям и составляет лишь 15 % всех сарком. От 15 до 25 % больных эндометриальной стромальной саркомой матки умирают от рецидива заболевания.

Цель исследования: изучение серии клинических случаев, впервые диагностированной саркомы матки, в частности показателей частоты возникновения и степени распространенности заболеваемости на момент установления диагноза, а также показателей выживаемости.

Материалы и методы: Дизайн исследования – изучены ретроспективные результаты лечения 33 пациенток и проспективные данные 9 больных эндометриальной стромальной саркомой матки стадий IA–IVB (T1–3NxM0–1) по показателям безрегрессивной выживаемости, частоте рецидивов и метастазов при сроке наблюдения 60 месяцев. Больным проведено оперативное вмешательство, лучевая терапия и/или химиотерапия.

В исследование включены все первичные пациентки с гистологически доказанной ЭСС.

Для показателей, измеряемых в количественной шкале, были получены: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета общего назначения STATISTICA 6.1. Статистическую значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых совокупностей), критерия Краскела-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей), анализ таблиц сопряженности.

Результаты: Частота возникновения рецидивов заболевания после комбинированного или комплексного лечения больных ЭСС I–IV стадии составляет $42,9 \pm 7,6$ %; локорегионарный рецидив опухоли обнаружен у $16,7 \pm 5,8$ % больных, отдаленные метастазы – у $26,2 \pm 6,8$ %. В зависимости от стадии заболевания рецидив выявлен: при I стадии в $22,2 \pm 1,0$ % случаев, при II стадии – $50,1 \pm 1,7$ %, при III – $66,7 \pm 1,7$ %, и при IV стадии – $62,5 \pm 1,8$ %, при наблюдении больных до 60 месяцев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила при I стадии – $77,8 \pm 1,0$ %, при II стадии – $50,0 \pm 1,7$ %, при III стадии – $33,3 \pm 2,1$ %, при IV стадии – 0 %.

Выводы: Прогрессия до 6 месяцев отмечена у 80 % пациенток при II и IV стадии процесса. Без учета стадии процесса, 5-летняя непрогрессивная выживаемость составила 57,1 %.

У больных ЭСС I–II стадией частота возникновения рецидивов при проведении адьювантной лучевой или химио-лучевой терапии составила 33,3 и 36,4 %, соответственно, при химиотерапии – 0 %.

Ключевые слова: эндометриальная стромальная саркома, рецидив, результаты лечения.

Summary

**THE INFLUENCE OF SOME CLINICAL FACTORS
ON SURVIVAL OF ENDOMETRIAL STROMAL
SARCOMA PATIENTS**

Vladyslav S. Sukhin, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

**Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine,
Oncogynecological department.
Kharkiv, Ukraine.**

Introduction. Endometrial stromal sarcoma (ESS) takes the third place after leiomyosarcoma and undifferentiated uterine sarcoma; it's classified as a rare endometrial tumor, accounting for only 15 % of all sarcomas. From 15 to 25 % of patients with uterine endometrial stromal sarcoma die because of the relapsed disease.

The purpose is to analyse a serie of clinical cases of uterine sarcoma patients, who were diagnosed for the first time and underwent treatment between January 1997 and December 2016 in the clinic of Grigoriev Institute for Medical Radiology, NAMS of Ukraine.

Methods: Study design – there were investigated retrospective treatment results of 33 patients and prospective data of 9 patients with uterine endometrial stromal sarcoma patients stage IA-IVB (T1-3NxM0-1), based on non-progressive survival, relapse-rate at follow-up of 60 month. All the patients underwent surgery, radiotherapy and/or chemotherapy.

All the patients with primary morphologically proved ESS were enrolled into this study.

For indexes, which were measured by the quantitative scale, there were obtained median and mean as a measure of position; the standard deviation and quartiles - as a measure of dispersion; minimal and maximal values - as a measure of the sample's range.

The statistical data-processing was performed by STATISTICA 6.1 (Russian version). The statistical significance of the differences was verified using the Mann-Whitney U test (in case of the paired independent sets), the Kraskel-Wallis criteria (in case of multiple independent sets), and the analysis of conjugacy tables.

Results: The relapse-rate after the combined or complex treatment in ESS patients stage I–IV was 42.9 ± 7.6 %: loco-regional recurrence was detected in 16.7 ± 5.8 % of patients, distant metastases – in 26.2 ± 6.8 %.

Depending on stage of disease, the relapse was detected in patients with I stage in $22,2 \pm 1,0$ % cases, with II stage – $50,1 \pm 1,7$ %, with III stage – $66,7 \pm 1,7$ %, and with IV stage – in $62,5 \pm 1,8$ % of cases during follow-up of 60 months. Five-years relapse-free survival is $77,8 \pm 1,0$ % in patients stage I, in patients with stage II - $50,0 \pm 1,7$ %, with stage III - $33,3 \pm 2,1$ %, and stage IV – 0 %.

Conclusions: The progressive disease in term up to 6 months was detected in 80 % of patients with stage II and IV. The 5-year non-progressive survival, without taking into consideration the stage of disease, was revealed in 57.1 % of patients.

The relapse-rate in ESS patients stage I-II, in whom there was conducted adjuvant radiation or chemo-radiation therapy, was 33,3 and 36,4%, respectively; in case of chemotherapy – 0%.

Key words: endometrial stromal sarcoma, relapse-rate, treatment results.

Түйіндеме

ЭНДОМЕТРИАЛДЫ СТРОМАЛДЫ САРКОМАМЕН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІРШЕҢДІГІ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ БІРНЕШЕ КЛИНИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІ

Владислав С. Сухин, <http://orcid.org/0000-0002-4403-3707>

«Украинаның медициналық ғылымдар Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты» ММ,
Онкогинекологиялық бөлімі.
Харьков қ., Украина.

Кіріспе. Эндометриалды стромалды саркома (ЭСС) лейомиосаркома мен жатырдың дифференциалды емес саркомасынан кейінгі үшінші орында; сирек кездесетін эндометриалды ісіктерге жатады және барлық саркомалардың тек қана 15 % құрайды. Жатырдың эндометриалды стромалды саркомасынан 15-25 % науқастар аурудың рецидивінен өледі.

Зерттеу мақсаты: алғашқы рет диагноздалған жатыр саркомасының клиникалық жағдайлардың серияларын зерттеу, атап айтқанда диагнозды тұрақтандыру сәтінен аурудың шығу жиілігі мен таралуы дәрежесі көрсеткіштері, сондай-ақ өміршеңдік көрсеткіштері.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу дизайны – 33 пациенттерді емдеудің ретроспективті нәтижелері және 60 ай бапқылау мерзімі кезіндегі рецидивтер мен метастазалардың жиілігі кезіндегі прогрессивті емес өміршеңдік көрсеткіштері бойынша жатырдың эндометриалды стромалды саркомасымен стадиялары IA–IVB (T1-3NxM0-1) 9 науқастың проспективті мәліметтері зерделенді. Науқастарға оталық араласулар, сәуле терапиясы және/немесе химиотерапия өткізілді.

Зерттеуге гистологиялық дәлелденген барлық алғашқы пациенттер енгізілді.

STATISTICA 6.1 (орысшаланған нұсқа) жалпы тағайындау статистикалық пакеті көмегімен статистикалық өңдеу өткізілді.

Сандық шкалада өлшенетін көрсеткіштер үшін алынған болатын: медиана және орташа мәні орналасу шаралары ретінде; шашырау шаралары ретінде қарапайым ауытқу және квартильдер; таңдау өрісі көрсеткіші ретінде минималды және максималды мәні.

Айырмашылықтардың статистикалық мәнін U-критерий Манна-Уитни (сыңарлы тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Краскела-Уоллис критерилері (көптеген тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Манна-Уитни U-критерий көмегімен айырмашылықтар мәні тексерілді (сыңарлы тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), Краскела-Уоллис критерилері (көптеген тәуелсіз жиынтықтар жағдайында), орайлас кестелер талдауы.

Нәтижелері: ЭСС I–IV стадиядағы науқастарды аралас және кешенді емдеуден кейінгі аурулардың шығу рецидивтері жиілігі $42,9 \pm 7,6$ % құрайды; $16,7 \pm 5,8$ % науқастарда ісіктің локорегионалы рецидивтері анықталған, алыс метастазалар – $26,2 \pm 6,8$ % науқаста. Аурудың кезеңіне байланысты рецидивтер анықталды: I кезең кезінде $22,2 \pm 1,0$ % жағдайлар, II кезең кезінде – $50,1 \pm 1,7$ %, III кезең кезінде – $66,7 \pm 1,7$ %, және IV кезең кезінде – $62,5 \pm 1,8$ %, 60 айға дейін науқастарды бақылау кезінде. Бес жылғы рецидивті емес өміршеңдік I кезең кезінде – $77,8 \pm 1,0$ %, II кезең кезінде – $50,0 \pm 1,7$ %, III кезең кезінде – $33,3 \pm 2,1$ %, IV кезең кезінде – 0 %.

Қорытындылары: 6 айға дейін прогрессия 80 % пациенттерде II және IV кезең кезіндегі процесте анықталған. Процесс кезеңін ескермегенде, бес жылғы рецидивті емес өміршеңдік $57,1$ % құрады.

ЭСС I–II кезеңдердегі науқастарда адьювантты сәуле немесе химио-сәуле терапиясын өткізу кезінде шығу жиілігі $33,3$ және $36,4$ % құрады, тиісінше, химиотерапия кезінде – 0%.

Негізгі сөздер: эндометриалды стромалды саркома, рецидив, емдеу нәтижелері.

Библиографическая ссылка:

Сухин В.С. Влияние некоторых клинических факторов на показатели выживаемости больных эндометриальной стромальной саркомой // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 59-73.

Sukhin V.S. The influence of some clinical factors on survival of endometrial stromal sarcoma patients. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 59-73.

Сухин В.С. Эндометриалды стромалды саркомамен науқастардың өміршеңдігі көрсеткіштеріне бірнеше клиникалық факторлардың әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 59-73.

Введение

Эндометриальная стромальная саркома матки (ЭСС) является редкой патологией гениталий, которая составляет около 0,2 % среди всех злокачественных новообразований матки, 10–15 % среди мезенхимальных злокачественных новообразований матки, занимая третье место после лейомиосаркомы и недифференциальной саркомы матки [20].

ЭСС происходит из стромы эндометрия и, согласно гистологической классификации, делится на низкодифференцированные и высокодифференцированные опухоли [2].

Низкодифференцированная эндометриальная стромальная саркома состоит из мезенхимальных клеток, напоминающих стромальные клетки эндометрия в фазе пролиферации [19], которые могут отличаться друг от друга, включать внутриопухолевые кровоизлияния и/или некроз. Для низкодифференцированных опухолей характерна инфильтрация миометрия, сосудов; в запущенных случаях отмечается также вовлечение в процесс сосудов вне матки. Ядерный или клеточный полиморфизм, а также митотическая активность могут отсутствовать или быть не ярко выраженными [9].

Высоккодифференцированные эндометриальные стромальные саркомы в последнее время переименовали в недифференцированные [14], характеризующиеся как весьма агрессивные опухоли, у которых отсутствуют признаки стромы эндометрия.

ЭСС могут быть бессимптомными или проявляться постменопаузальным или атипичным предклимактерическим маточным кровотечением или иногда сочетаться с наличием увеличенной в размерах маткой [9, 15, 24].

Ранее, начиная с 1988 года, для стадирования эндометриальной стромальной саркомы применялась система хирургического

стадирования FIGO для рака эндометрия. В 2009 году классификация FIGO была пересмотрена, и введена новая система стадирования сарком FIGO – для эндометриальной стромальной саркомы, и более распространенной формы – лейомиосаркомы [20].

По данным различных исследований размер опухоли определен как один из прогностически значимых факторов при эндометриальной стромальной саркоме [12]. Так, Nordal RR. и соавт. в своем исследовании показали, что 5-летняя общая выживаемость снижается с 89 до 33 % при увеличении размера опухоли от 5 см до более, чем 10 см, при ЭСС [18]. В противоположность этому, Abeleg VM. и соавт. в своем исследовании не выявили какого-либо прогностического значения размера опухоли для пациенток с I стадией ЭСС как при высоко-, так и при низкодифференцированных опухолях [1]. Garg G. и соавт. не выявили значимой разницы при оценке риска смертности среди пациенток с ЭСС, размер опухоли которых составил 5,1-10 см и более 10 см, тем самым подтверждая, что размер опухоли 5 см является критическим значением, что принято и отображено в новой системе стадирования FIGO [12].

Глубина инвазии миометрия является одним из главных прогностических факторов при раке эндометрия [8, 13]. В литературе также имеются данные, подтверждающие роль глубины инвазии как независимого предиктора выживаемости больных и при эндометриальной стромальной саркоме матки [5,17]. В другом исследовании это не подтвердилось [12].

Стадия заболевания является наиболее важным прогностическим фактором при недифференцированных эндометриальных стромальных саркомах [6].

Хирургическое лечение и адъювантный курс гормональной терапии являются

наиболее важными составляющими в лечении больных эндометриальной стромальной саркомой матки [3]. Гистерэктомия с двусторонней сальпингофоректомией является стандартом хирургического лечения [9]. Необходимость проведения тазовой лимфодиссекции остается дискуссионной и поэтому не является рутинной процедурой у таких пациенток. Окончательное решение о прогностическом значении метастатического поражения в лимфатических узлах не принято, так как частота возникновения метастазов при данной патологии колеблется от 6 до 30 %. L.A. dos Santos et al. в своем исследовании выявили метастатическое поражение лимфатических узлов у 7 из 36 (19 %) пациенток с ЭСС, а негативное влияние данного фактора на общую выживаемость этих пациенток не отмечено [10]. O. Reich и соавт. в своем обзоре показали, что при аутопсии умерших восьми пациенток с ЭСС, метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружено только в одном случае, что составило 12 % [23]. Позже эти авторы сообщили, что среди 64 пациенток с ЭСС, у 9 из которых выполнена тазовая лимфаденэктомия, у 3 больных было выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов.

При низкокодифференцированных опухолях ЭСС обычно проводится хирургическое лечение и адъювантный курс гормональной терапией прогестинами, а также назначаются ингибиторы ароматазы в качестве поддерживающей терапии, т.к. доказано, что низкокодифференцированные опухоли являются гормонозависимыми. Ретроспективный анализ 153 пациенток с низкокодифференцированной ЭСС показал значительно повышенную частоту рецидивирования среди больных в менопаузе с наличием сохраненных яичников. Другие же исследования не показали в такой ситуации какого-либо отрицательного влияния на общую выживаемость больных. Поэтому важно тщательно взвешивать преимущества сохранения овариальной функции против высокого риска рецидивирования заболевания среди молодых пациенток [3, 4, 7, 9]. На данный момент нет данных о безопасности назначения терапии эстрогенами с

онкологической точки зрения, после проведения хирургического лечения с удалением обоих яичников на первом этапе лечения при низкокодифференцированных опухолях у женщин в период менопаузы. Терапия препаратами эстрогенов не рекомендуется ввиду биологических особенностей низкокодифференцированных опухолей и их высокой эстрогенной зависимости [9].

Однако, при высококодифференцированных опухолях применение таких цитотоксических агентов, как доксорубин и ифосфамид или гемцитабин с доцетакселом и доксорубицином, может использоваться в неoadъювантном режиме с целью уменьшения объема опухоли [16].

Garg G. et al., проведя широкое исследование большой когорты больных, пришли к выводу, что ни адъювантная лучевая терапия, ни двусторонняя сальпингофоректомия или лимфаденэктомия не влияют на выживаемость пациенток I стадии ЭСС (согласно критериям FIGO 2009) как при низко-, так и при высококодифференцированных опухолях ЭСС [12].

Общая пятилетняя выживаемость больных значительно лучше при отсутствии распространения опухоли на цервикальный канал при высококодифференцированной эндометриальной стромальной саркоме [12]. В этом случае (стадия I) выживаемость больных увеличивается до 90-100 %. Выживаемость пациентов с более высокой стадией заболевания может снизиться до 40 % [9]. Соответственно, можно предположить, что при высококодифференцированных опухолях ЭСС, при объеме опухоли соответственно стадии IB без распространения на цервикальный канал, может иметь лучший прогноз, чем у пациенток с объемом опухоли, соответствующей стадии IA, но с вовлечением шейки матки [12].

Однако, из-за того, что данные опухоли встречаются довольно редко, на сегодняшний день не существует четко описанного клинического течения заболевания, а недостаточное количество проведенных рандомизированных исследований не позволяет определить алгоритм системного лечения данной категории больных.

Целью нашей работы было изучение серии клинических случаев, впервые диагностированной саркомы матки, в частности показателей частоты возникновения и степени распространенности заболеваемости на момент установления диагноза, а также показателей выживаемости.

Материалы и методы. Дизайн исследования – изучены ретроспективные результаты лечения 33 пациенток и проспективные данные 9 больных эндометриальной стромальной саркомы матки стадий IA–IVB (T1-3NxM0-1), которые находились на лечении в клинике ИМП НАМН Украины в период с 1997 по 2016 гг., по показателям безрегрессивной выживаемости, частоте рецидивов и метастазов при сроке наблюдения 60 месяцев. Больным проведено оперативное вмешательство, лучевая терапия и/или химиотерапия.

Данное исследование является результатом выполнения НИР «Оптимизация комплексного лечения сарком матки путем определения уровней злокачественности опухолей», № госрегистрации 0114U000061.

При поступлении больных степень распространенности опухолевого процесса устанавливалась на основании данных клинического обследования, учитывая бимануальное обследование пациенток, данные УЗИ и компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза, цистоскопии, ректороманоскопии, реносцинтиграфии (при необходимости) и иммуногистохимического исследования опухоли. Окончательно стадия заболевания устанавливалась после хирургического лечения и получения данных морфологического исследования.

Во всех случаях морфологический диагноз злокачественной опухоли матки соответствовал эндометриальной стромальной саркоме матки. Всем больным проведено хирургическое вмешательство, лучевая терапия (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ).

Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода было проведено 2,3 % больным ЭСС матки, комбинированное лечение – 28,6 %, которое включало операцию и ЛТ, или ХТ. Комплексное лечение проведено 69,1 % пациенток. Одна пациентка (3,0 %)

получила полихимиотерапию. На I этапе лечения больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками. После получения результатов гистологического исследования, через 2-3 недели после операции, на II этапе проводили дистанционную гамма-терапию области малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 недели после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2-4 курса антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин – 1,5 мг внутривенно – в/в – струйно, доксорубин – 40 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² в/в струйно 1, 8, 15-й дни) или CAP (цисплатин – 100 мг/м², доксорубин – 40 мг/м², циклофосфан – 800 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3-4 недели).

Анализ химиотерапии, полученной больными ЭСС матки при комбинированном или комплексном лечении, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC в 54,6 % случаев, на втором месте – CAP в 36,4 %, и в единичных наблюдениях – другие комбинации.

Сочетанная ЛТ (в плане комбинированной или комплексной терапии) проведена 10 пациенткам, дистанционная гамма-терапия области малого таза – 20.

Эффективность лечения оценена по ближайшим и отдаленным результатам терапии. Период наблюдения составил 60 месяцев.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0. Для показателей, измеряемых в количественной шкале, были получены дескриптивные (описательные) статистики: медиана и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение как показатель размаха выборки.

Распределения всех анализируемых количественных показателей статистически значимо отличались от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), поэтому в тексте дальнейшего изложения для их характеристики, преимущественно, использовались медиана (Me) (50-й процентиль) и 25-й (LQ) и 75-й процентили (UQ) (верхний и нижний квартили), которые по

тексту подавались в виде: (LQ-UQ). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых совокупностей), критерия Краскела-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей), анализ таблиц сопряженности.

Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле:

$$\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%$$

где n – объем выборки, n1 – количество пациентов с наличием исследуемого признака. При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: (P ± Δ) %, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Исследования проводились под контролем Комитета по биоэтике, протокол №7 от 10 ноября 2016 г.

Результаты.

Анализ клинического материала показал, что возраст 42 пациенток колебался от 29 до 75 лет с медианой – 52,5 года.

Пик заболеваемости приходился на возрастную категорию 40–59 лет (62,0 ± 7,5) % (26 пациенток). Старше 60 лет было 12 больных (28,5 ± 7,0) % (рис. 1).

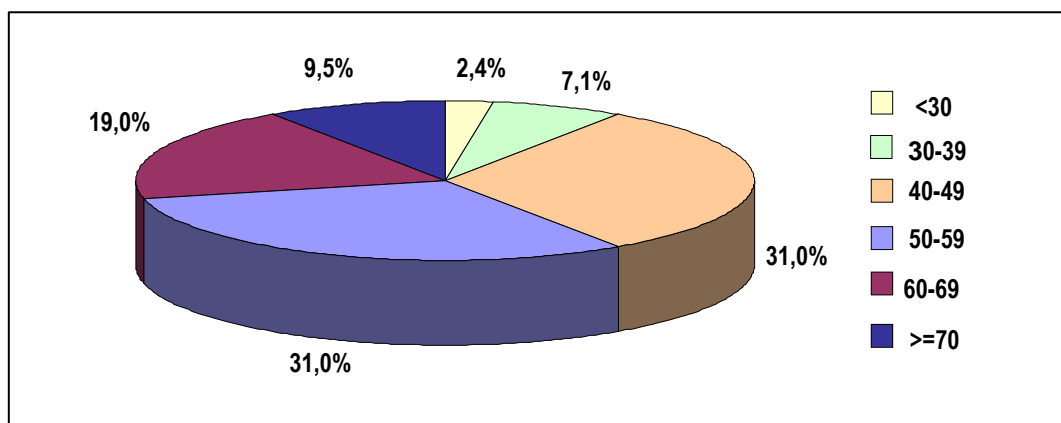


Рисунок 1. Распределение больных эндометриальной стромальной саркомой в зависимости от возраста, %.

В настоящее время в мире для определения стадии саркомы матки используется классификация TNM 7 (пересмотр 2009 года) и классификация Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO).

Анализ частоты встречаемости различных стадий заболевания в наших исследованиях показал, что больных ЭСС с исходной I

(T1NxM0) стадией насчитывалось 18 (42,9 %), больных же со II (T2NxM0) стадией было 10 (23,8%). У 6 (14,3%) больных установлена III (T3NxM0) стадия заболевания, и еще 8 (19,0%) пациенток имели IV (T1-3NxM1) стадию ЭСС (рис. 2).

Соотношение между возрастом больных и исходной стадией процесса приведено на рисунке 3.

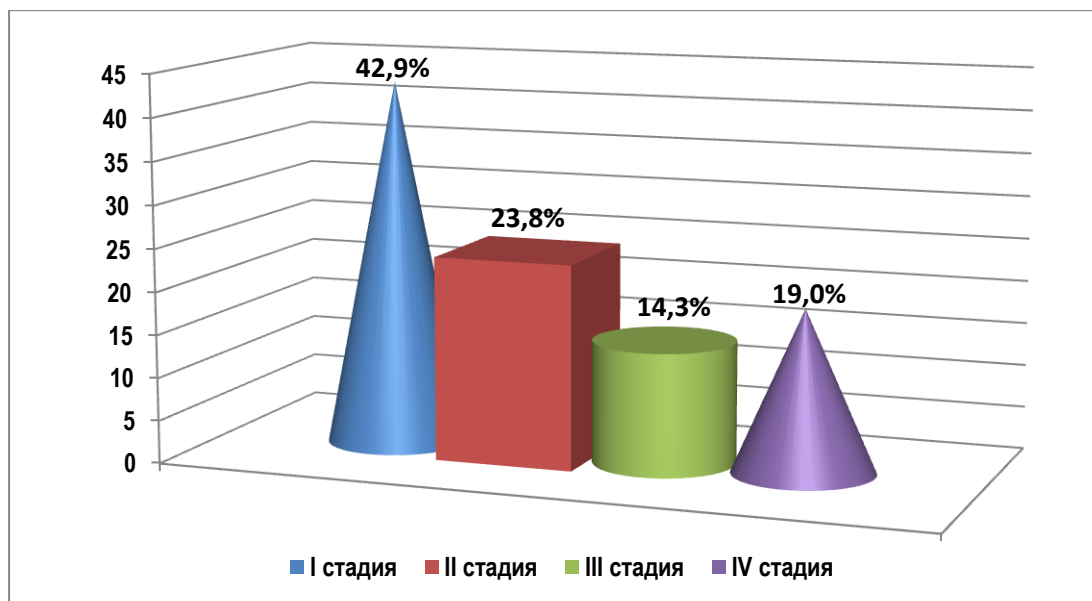


Рисунок 2. Исходное распределение больных эндометриальной стромальной саркомой по стадиям, %.

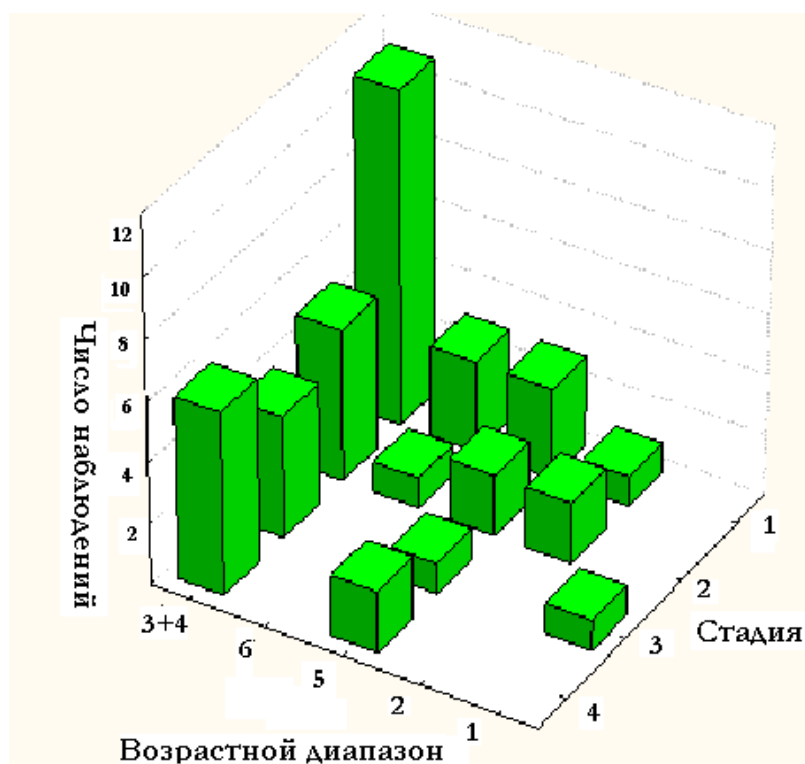


Рисунок 3. Распределение больных саркомой матки по стадиям заболевания в зависимости от возраста (градация возрастного диапазона: 1 – менее 30 лет; 2 – 30–39 лет; 3 – 40–49 лет; 4 – 50–59 лет; 5 – 60–69 лет; 6 – более 70 лет).

Анализ распределения больных саркомой матки по стадиям заболевания в зависимости от возраста показал, что пик заболеваемости наблюдается в возрастном диапазоне 40–59 лет, преобладает первая стадия процесса, вместе с тем процент возникновения II, III и IV стадий идентичен. У пациенток в возрасте до

40 и после 70 лет IV стадия заболевания не наблюдалась. В тоже время у пациенток в возрасте до 30 лет отмечена III стадия заболевания, что, очевидно, связано с отсутствием онконастороженности как у врачей, так и у самих пациенток молодого возраста. Именно онкологическая насторожен-

ность способствовала тому, что и у пациенток старше 70 лет превалировала I стадия, и отсутствовали III и IV стадии процесса.

Критериями оценки эффективности проведенного лечения мы определили показатели безрецидивной выживаемости больных сроком до 5 лет наблюдения, данные частоты возникновения рецидивов и метастазов опухоли.

После окончания комбинированного или комплексного лечения, при дальнейшем наблюдении у 18 из 42 (42,9 ± 7,6)% больных выявлена манифестация заболевания: у 7 пациенток (38,9 ± 5,8)% отмечен локорегионарный рецидив опухоли, у 11 (61,1 ± 6,8)% – отдаленные метастазы.

В зависимости от стадии заболевания пациентки с манифестацией процесса распределились следующим образом.

При I стадии заболевания рецидив заболевания выявлен у 3 (16,7 ± 9,0)% из 18 пациенток с манифестацией процесса, метастазы – у 1 (5,6 ± 5,5) %.

При II стадии заболевания рецидив отмечен у 2 (20,0 ± 1,3)% пациенток, метастазы – у 3 (30,0 ± 1,5)% из 10 пациенток.

При III стадии рецидивы выявлены у 2 (33,3 ± 19,3)% из 6 пациенток, метастазы наблюдались у 2 больных (33,3 ± 19,3)%.

При IV стадии ЭСС у 5 из 8 больных (62,5 ± 1,8)% отмечено прогрессирование метастазирования. Две больные живы без признаков заболевания (24 и 60 месяцев), а судьба одной пациентки неизвестна.

Таким образом, с увеличением стадии заболевания наблюдается увеличение количества рецидивов и метастазов. В тоже время их соотношение внутри стадии несколько иное (рис. 4): при I стадии превалируют локорегионарные рецидивы – 75,0%, при II–III стадии – их частота снижается до 40,0–50,0%, но отмечено нарастание метастатического процесса с 25,0 до 50,0% соответственно стадиям.

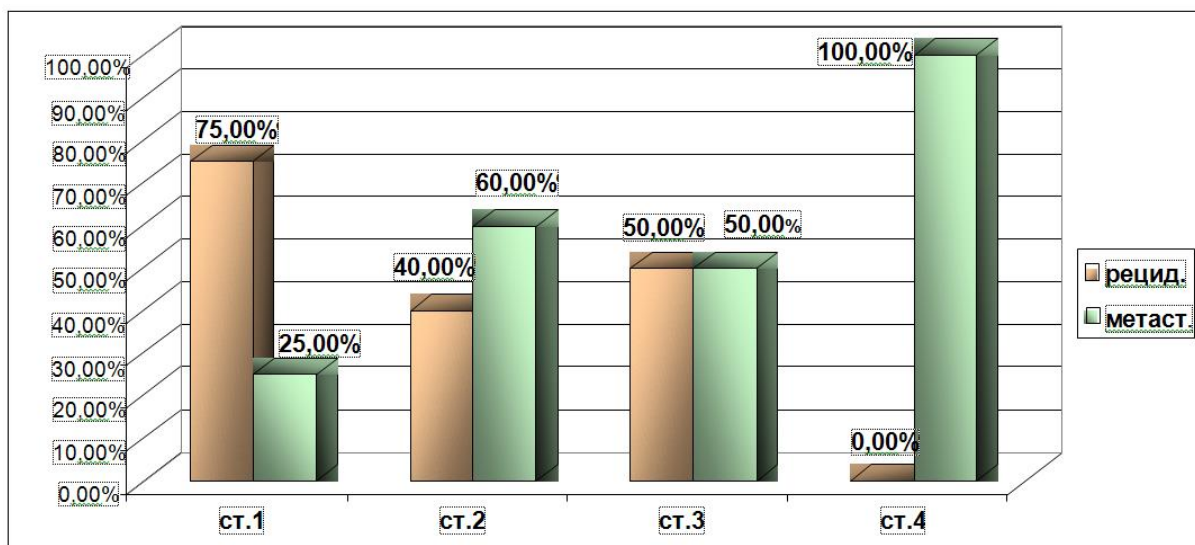


Рисунок 4. Характер прогрессирования заболевания у больных эндометриальной стромальной саркомой матки с манифестацией в зависимости от стадии процесса.

Локализация метастазов наблюдалась в печени, в легких, костной системе и парааортальных лимфоузлах, также отмечены случаи синхронного поражения.

Согласно критерию максимум правдоподобия Хи-квадрат зависимость

приближается к статистически значимому уровню ($\chi^2 = 7,28$, d. f. = 3, $p = 0,06341$).

Зависимость сроков манифестации заболевания от стадии процесса представлена на рисунке 5.

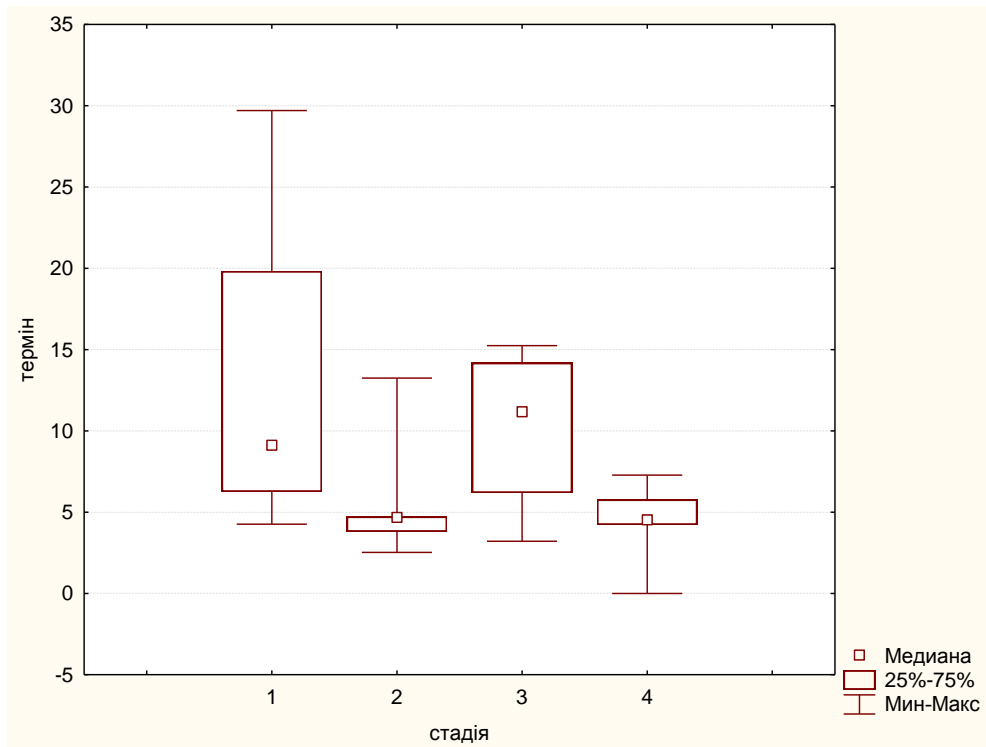


Рисунок 5. Зависимость сроков манифестации заболевания у больных эндометриальной стромальной саркомой матки от стадии процесса.

Объем выборки не позволяет утверждать о наличии статистически значимой зависимости сроков манифестации от стадии процесса (Хи-квадрат = 4,0, $ss = 3$, $p = 0,261$, медианный тест). Однако, как видно из рисунка 5, существуют статистически значимые попарные различия между стадиями I и II ($U = 45$, $p = 0,028$, критерий Манна-Уитни), и III и IV ($U = 36$, $p = 0,008$, критерий Манна-Уитни).

На рисунке 5 также можно увидеть, что у пациенток с I стадией заболевания время появления манифестов колеблется от 4,3 до 29,7 мес. с интерквартильным размахом $6,3 \div 19,8$ мес., в то же время, как пациентки с другими стадиями процесса имеют более «сжатый» интервал появления манифестов, который, по грубым приближениям, можно считать равным $0 \div 15$ месяцам.

Все вышеизложенное можно обобщить с помощью категоризированных диаграмм (рис. 6), где приведены частота и сроки

появления прогрессии заболевания в зависимости от стадии процесса.

Под термином «прогрессия заболевания» (progressive disease) в Онкологии подразумевается рост опухоли $\geq 20\%$ с момента начала лечения пациента (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/progressive+disease>).

Частота прогрессии до 6 мес. при I и III стадии наблюдалась в 25,0 % случаев, при II и IV – в 80,0 %; до 24 мес. – в 100,0 % случаев при II и III стадии эндометриальной стромальной саркомы. Проявления прогрессии до 36 мес. наблюдалось только при I стадии.

С позиций дихотомической шкалы представления данных наглядной является диаграмма (рис. 7), которая демонстрирует соотношение случаев «нет прогрессии» и «есть прогрессия» на различных стадиях процесса.

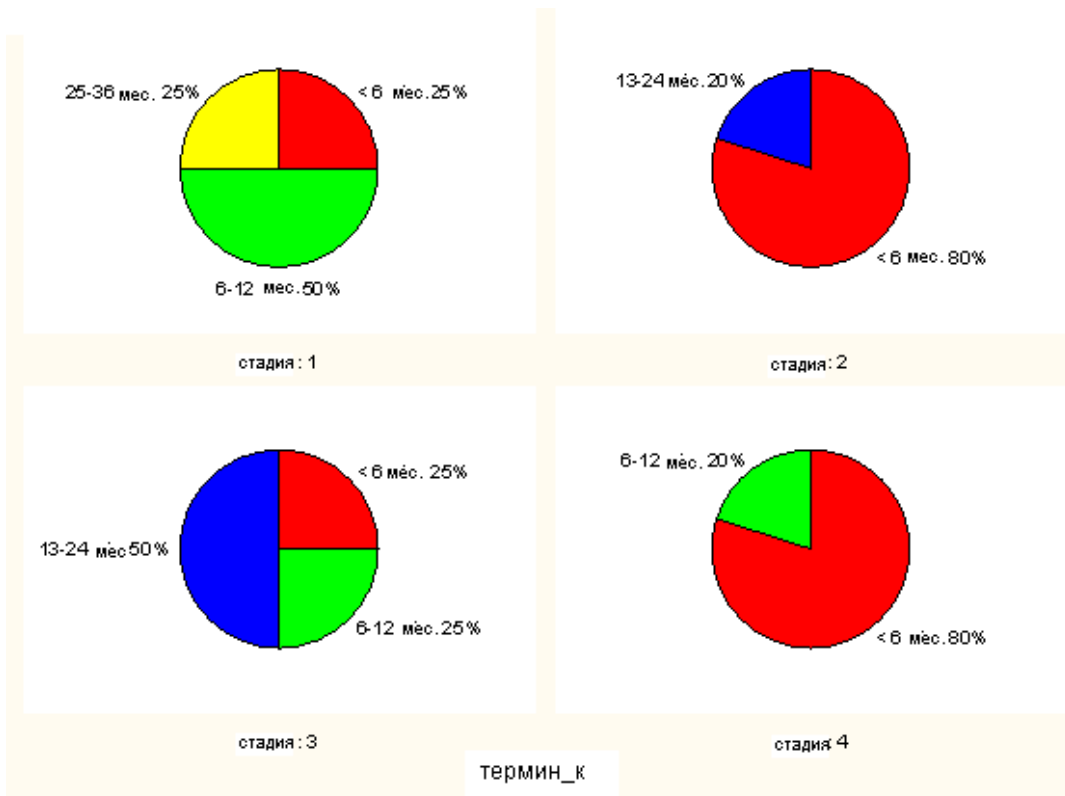


Рисунок 6. Сроки прогрессии в зависимости от стадии заболевания.

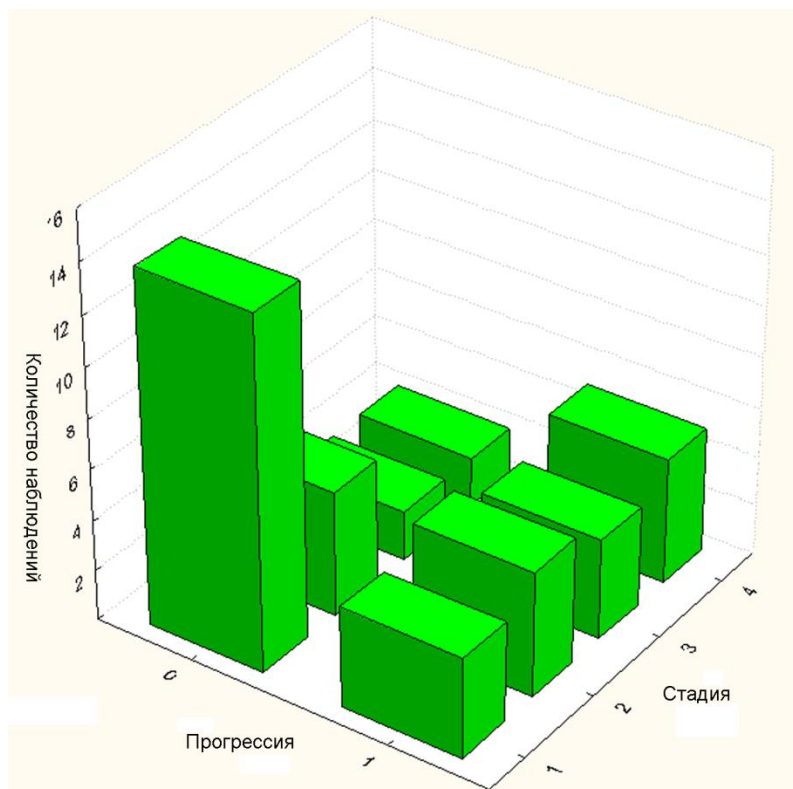


Рисунок 7. Прогрессия болезни в зависимости от стадии процесса (0 – прогрессии нет, 1 – прогрессия имеет место).

При I стадии заболевания прогрессирование опухоли выявлено у 4 ($22,2 \pm 1,0$) % из 18 пациенток.

При II стадии – у 5 из 10 пациенток ($50,1 \pm 1,7$) %.

При III стадии – у 4 из 6 пациенток ($66,7 \pm 1,7$) %.

И при IV стадии у 5 из 8 больных ($62,5 \pm 1,8$) % отмечено прогрессирование процесса метастазирования.

Результаты анализа годовой выживаемости в исследуемых группах больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Выживаемость больных эндометриальной стромальной саркомой матки без признаков опухолевого процесса в зависимости от стадии заболевания.

Стадия опухолевого процесса	Срок наблюдения (год), %				
	1	2	3	4	5
T ₁ N _x M ₀ (n = 18)	83,3 ± 9,0	83,3 ± 9,0	77,8 ± 1,0	77,8 ± 1,0	77,8 ± 1,0
T ₂ N _x M ₀ (n = 10)	60,0 ± 1,6	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7	50,0 ± 1,7
T ₃ N _x M ₀ (n = 6)	66,7 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1	33,3 ± 2,1
T ₁₋₃ N _x M ₁ (n = 8)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Всего (n = 42)	66,7 ± 7,4	59,5 ± 7,7	57,1 ± 7,7	57,1 ± 7,7	57,1 ± 7,7

Как видно из представленных в таблице данных, однолетняя выживаемость больных без признаков опухолевого процесса при стадии T₁N_xM₀ составила ($83,3 \pm 9,0$) %, снизившись лишь на третьем году наблюдения до ($77,8 \pm 1,0$) %, и оставалась такой до конца срока наблюдения.

Выживаемость больных ЭСС при стадии T₂N_xM₀ составила ($60,0 \pm 1,6$) %, снизившись на втором году до ($50,0 \pm 1,7$) % и не изменяясь в течение всего периода наблюдения.

При стадии T₃N_xM₀ однолетняя выживаемость больных без признаков опухолевого процесса была несколько выше, чем при II стадии, составляя ($66,7 \pm 2,1$) %, снижаясь на втором году наблюдения до ($33,3 \pm 2,1$) %, и оставаясь такой до конца периода наблюдения.

При стадии T₁₋₃N_xM₁ показатель выживаемости ни у одной из 5 пациенток не изменился в течение четырех лет наблюдения, равняясь нулю. Нами наблюдаются 2 больные, которые живы без признаков заболевания (24 и 60 месяцев).

В целом, без учета стадии процесса 5-летняя непрогрессивная выживаемость больных составила 57,1 %.

Характер рецидивирования опухоли в зависимости от схемы лечения приведен в таблице 2.

Таблица 2.

Частота рецидивирования пациенток ЭСС I–IV стадии в зависимости от проводимого лечения, n=42.

Лечение	Пациенты (все)	Пациенты (рецидив), абс., (%)
Операция	1	–
Операция + химиотерапия	6	3 (50,0)
Операция + лучевая терапия	6	2 (33,3)
Операция + химиотерапия + лучевая терапия	29	13 (44,8)
Всего	42	18 (42,9)

Ввиду немногочисленности больных ЭСС III–IV стадии проведен анализ безрецидивной выживаемости больных I и II стадии в зависимости от вида проводимого антибластомного лечения (табл. 3).

Статистический анализ не выявил разницу в частоте манифестации процесса ($p = 0,922$) в зависимости от схемы проведенного комбинированного или комплексного лечения.

Таблица 3.

Частота рецидивирования ЭСС I–II стадии в зависимости от проводимого лечения, n=42.

Лечение	Пациенты (все)	Пациенты (рецидив), абс., (%)
Операция	–	–
Операция + химиотерапия	3	–
Операция + лучевая терапия	3	1 (33,3)
Операция + химиотерапия + лучевая терапия	22	8 (36,4)
Всего	28	9 (32,1)

Обсуждение результатов.

Обобщая полученные данные, можно констатировать – средний возраст больных составил 52,5 года, что соответствует данным литературы [21]. Полученные нами данные показывают, что 5-летняя непрогрессивная выживаемость всей когорты больных ЭСС I–IV стадий составила 57,1%; при I стадии – 77,8%. По данным А. Yoon et al., данный показатель при I стадии составил 71,8% [25], что коррелирует с данными нашего исследования. В свое исследование А. Yoon et al. включили пациенток с эстроген- и/или прогестерон-положительным статусом опухоли, что является благоприятным фактором прогноза. В данной работе мы же не определяли гормональный статус опухоли, т.е. включены пациентки с различным статусом, а и соответственно, в т.ч. и неблагоприятными факторами прогноза. В дальнейшем планируется проведение исследования по изучению гормонального статуса опухоли и, в зависимости от этого, определения показателей выживаемости больных саркомой матки.

По данным мета-анализа, проведенного Rauh-Hain J.A. 86 исследований по ЭСС, частота рецидивирования данной опухоли составляет 36–56% [22].

Частота рецидивирования по данным, полученным в нашем исследовании, составила 26,3 %, достоверно коррелирует со стадиями процесса. Это можно объяснить тем, что 78,6% пациенток получали комплексное лечение (операция+химиолучевая терапия).

Следует отметить, что показатели 3- и 4-летней выживаемости без признаков рецидива после двух лет изменяются мало. Обнаруженную особенность можно объяснить наличием субклинических метастазов с первыми симптомами заболевания, проявление которых происходит за короткий период.

Частота прогрессирования по данным литературы при I–II стадиях эндометриальной стромальной саркомы матки имеет место у 50,0 % пациенток [22, 25]. По нашим данным эти показатели соответствуют 22,2 и 50,1 %, соответственно.

Риск прогрессирования опухоли в пределах малого таза, по данным исследования, проведенного Ferrer F. et al., колеблется от 14,0 до 64,0 % [11], а по данным нашего исследования этот показатель составляет 26,3 %.

Полученный относительно низкий процент локальных рецидивов может быть связан с проведением лучевой терапии, однако, ввиду малочисленности больных, эта гипотеза требует подтверждения путем дальнейшего изучения.

Интересен тот факт, что не выявлено различия в частоте манифестации процесса в зависимости от проведения комбинированного или комплексного лечения больных ЭСС.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие **выводы.**

Частота рецидивов заболевания после комбинированного или комплексного лечения больных эндометриальной стромальной саркомой матки I–IV стадии составляет $42,9 \pm 7,6$ %: локорегионарный рецидив опухоли обнаружен у $16,7 \pm 5,8$ % больных, отдаленные метастазы – у $26,2 \pm 6,8$ %.

В зависимости от стадии заболевания этот показатель соответствует: при I стадии – $22,2 \pm 1,0$ %, при II стадии – $50,1 \pm 1,7$ %, при III – $66,7 \pm 1,7$ %, и при IV стадии – $62,5 \pm 1,8$ %, при наблюдении в сроке до 60 месяцев.

В целом, без учета стадии процесса, 5-летняя непрогрессивная выживаемость составила 57,1%.

У больных ЭСС I-II стадией частота возникновения рецидивов при проведении адъювантной лучевой или химио-лучевой терапии составила 33,3 и 36,4%, соответственно; при химиотерапии – 0% (в этой подгруппе всего 3 пациентки). Схема лечения не критична в отношении возникновения прогрессирования у больных ЭСС.

С учетом полученных данных, в дальнейшем исследовании планируется изучение панели прогностических и предиктивных молекулярно-биологических маркеров и корреляция их экспрессии с показателями выживаемости больных.

Выражаю благодарность доценту кафедры медицинской и биологической физики и медицинской информатики Харьковского национального медицинского Университета, Радзишевской Евгении Борисовне, за помощь в статистической обработке данных, полученных в данном исследовании.

Литература:

1. Abeler V.M., Royne O., Thoresen S. [et al.] Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients // *Histopathology*. 2009. Vol. 54. P.355–364.
2. Adiga Chaitra P., Gyanchandani Manju [et al.] Endometrial stromal sarcoma: An aggressive uterine malignancy // *Radiology Case*. 2016. Vol.10 (9). P. 35–43.
3. Amant F., De Knijf A., Van Calster B. [et al.] Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma // *Br. J. Cancer*. 2007. Vol. 97. P. 1194–1199. PMID: 17895898.
4. Bai H., Yang J., Cao D. [et al.] Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases // *Gynecol. Oncol*. 2014. Vol.132. P. 654–660.
5. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. [et al.] Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients // *Gynecol. Oncol*. 2001. Vol. 81. P. 160–165.
6. Chew I., Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors // *Adv. Anat. Pathol*. 2010. Vol. 17. P. 113–121.
7. Chu M. C., Mor G., Lim C. [et al.] Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects // *Gynecol. Oncol*. 2003. Vol. 90. P. 170–176.
8. Cirisano F.D. Jr., Robboy S.J., Dodge R.K. [et al.] The outcome of stage I–II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma // *Gynecol. Oncol*. 2000. Vol.77. P. 55–65.
9. Denschlag D., Thiel F.C., Ackermann S. [et al.] Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. № 75 (10). P. 1028–1042. doi: 10.1055/s-0035-1558120.
10. Dos Santos L. A., Garg K., Diaz J. P. [et al.] Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma // *Gynecol. Oncology*. 2011. Vol. 121. P. 319–322.
11. Ferrer F., Sabater S., Farrus B. [et al.] Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the group oncologic Catala-Occita // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1999. Vol.44. P.47–52.
12. Garg G., Shah J.P., Toy E. P. [et al.] Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: Does the new staging system predict survival? // *Gynecol. Oncology*. 2010. Vol. 118. P.8-13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.04.008.
13. Hachisuga T., Kaku T., Fukuda K. [et al.] The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma // *Cancer*. 1999. Vol. 86. P. 2090–2097.
14. Jakate K., Azimi F., Ali R.H., Lee C.H. [et al.] Endometrial sarcomas: an immunohistochemical and JAZF1 re-arrangement study in low-grade and undifferentiated tumors // *Mod. Pathol*. 2013. Vol. 26 (1). P. 95–105. PMID: 22918161.
15. Kim J.A., Lee M.S., Choi J.S. Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma // *Korean J. Radiol*. 2006. Vol. 7 (4). P. 281–286. PMID: 17143032.
16. Lange S.S., Novetsky A.P., Powell M.A. Recent advances in the treatment of sarcomas in gynecology // *Discov. Med*. 2014. Vol.18 (98). P. 133-140. PMID: 25227754.
17. Li N., Wu L.Y., Zhang H.T. [et al.] Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases // *Gynecol. Oncol*. 2008. Vol. 108. P. 306–311.
18. Nordal R.R., Kristensen G.B., Kaern J. [et al.] The Prognostic Significance of Surgery, Tumor

Size, Malignancy Grade, Menopausal Status, and DNA Ploidy in Endometrial Stromal Sarcoma // *Gynecol. Oncol.* 1996. Vol.62. P. 254–259.

19. Oliva E., Carcangiu M.L., Carinelli S.G. [et al.] Mesenchymal Tumors of the Uterus // *WHO Classification of Tumours of female reproductive Tract.* Lyon: IARC Press. 2014. P. 135–147.

20. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009. Vol. 104. P. 177–179.

21. Puliyath G., Krishnan Nair M. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2012. Vol. 33, № 1. P. 1–6.

22. Rauh-Hain J. A., del Carmen M. G. Endometrial stromal sarcoma: a systematic

review // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. P. 676–683.

23. Reich O., Roitzsch E., Justus J. So-called stromatosis uteri – A low grade sarcoma. A morphological study of eight case reports // *Zentralbl. Gynaekol.* 1994. Vol. 116. P. 581–587.

24. Toprak U., Paşaoğlu E., Karademir M. A., Gülbay M. Sonographic, CT, and MRI findings of endometrial stromal sarcoma located in the myometrium and associated with peritoneal inclusion cyst // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004. Vol. 182 (6). P. 1531–1533. PMID: 15150002.

25. Yoon A., Park J.Y., Park J.Y. [et al.] Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases // *Gynecol. Oncol.* 2014. Vol. 132. P. 70–75.

Контактная информация:

Сухин Владислав Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкогинекологии, ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, 61016, ул. Кривоконевская, 34 А.

E-mail: suhin_vlad@ukr.net

Телефон: 067-573-3784, 057-725-5073

Получена: 10 марта 2017 / Принята: 25 апреля 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 616.12-008.1

ВЛИЯНИЕ СЕСТРИНСКОГО УХОДА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Даулет Х. Даутов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

Айнагуль К. Нугурбекова¹, <http://orcid.org/0000-0001-7301-7960>

Аурелия Блажявичене², <http://orcid.org/0000-0003-2130-5615>

¹ Государственный медицинский университет,
Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Семей, Казахстан;

² Литовский Университет наук в здравоохранении,
Сестринский факультет, Каунас, Литва.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с ее распространенностью, высокими показателями смертности, заметным снижением качества жизни (КЖ). Ведение больных с ХСН в нашей республике не соответствует международным стандартам, так как отсутствует постоянный мониторинг и поддержка медицинских сестер, имеющих соответствующую клиническую подготовку.

Целью исследования явилось улучшение КЖ больных ХСН на основе оптимизации сестринского ухода.

Материалы и методы исследования: КЖ жизни больных ХСН оценивалось по Миннесотскому опроснику, в котором всесторонне охвачены физические и психологические аспекты состояния больных с ХСН. В контролируемом клиническом исследовании сравнивалась динамика показателей КЖ в двух группах: 150 больных получили подробные рекомендации по модификации образа жизни, характера питания, режима физической активности и постоянно находились под наблюдением медицинской сестры (основная группа) и 148 больных (контрольная группа), наблюдавшихся традиционно в прикрепленных врачебных амбулаториях. Оценка КЖ проводилась в динамике через 1 месяц, в основной группе общий средний балл и средний балл по отдельным параметрам опросника (отечность голеней и стоп, затруднения при подъеме вверх по лестнице, ограничения в питании, необходимость соблюдения диеты, одышка, депрессия) показали статистически достоверные изменения в сторону улучшения, тогда как в контрольной группе показатели КЖ не изменились.

Выводы: таким образом, КЖ больных ХСН значительно ухудшается как по физическому самоощущению пациентов, так и по социально-психологическим аспектам. При оптимизации ухода за пациентами ХСН со стороны медицинской сестры с разработкой специальных программ наблюдения и постоянной поддержке пациента можно добиться значительного улучшения КЖ больных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, оптимизация сестринского ухода.

Summary

EFFECT OF NURSING CARE ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**Daulet Kh. Dautov**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0838-6983>**Ainagul K. Nugurbekova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7301-7960>**Aurelia Blazhyavichene**², <http://orcid.org/0000-0003-2130-5615>¹ Semey state medical university, Department of propaedeutics of internal diseases, Semey, Kazakhstan² The Lithuanian University of Health Sciences, faculty of nursing, Kaunas, Lithuania.

The article presents results of the original research on the improvement of quality of life of patients with chronic heart failure by means of optimization of nursing care. It is shown that close observation and monitoring for all nursing recommendations significantly improves the quality of life of patients that was assessed by The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

Chronic heart failure (CHF) is an actual medical and social problem in the world because of high prevalence, mortality rates and marked declining of quality of life (QL). Management of patients with CHF in our country is not conducted in accordance to international standards because of lack of specialized nursing care and monitoring support.

The aim of the research. The aim of our study is to improve the QL of patients with CHF by means of optimization of nursing care.

Materials and methods of research. QL of patients with CHF were evaluated by The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), which comprehensively covers all physical and psychological aspects of impairments in the patients with CHF. There were two study groups comparing QL: the intervention group of 150 patients received detailed recommendations for life style modification, diet and physical activity, - were under continuous observation of nurses; the comparison (control) group of 148 patients were managed conventionally in the attached district out-patient clinics. Evaluation of QL was performed over one month. The total score and scores on separated parameters (swelling of ankles and legs, difficulties in climbing stairs, restrictions in diet, breathlessness, feeling depressed) were improved statistically significant in the intervention group, whereas these data were unchanged in the comparison (control) group.

Conclusions. Therefore, QL of patients with CHF is deteriorated as physically and social-psychologically. Optimization of nursing care of patients with CHF by means of special programmes of continuous observation and monitoring can markedly enhance QL of patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, quality of life, optimization of nursing care.

**ЖҮРЕКТІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ
БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫНА
МЕЙІРБИКЕЛІК КҮТІМ ӘСЕРІ****Даулет Х. Даутов**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0838-6983>**Айнагуль К. Нугурбекова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7301-7960>**Аурелия Блажявичене**², <http://orcid.org/0000-0003-2130-5615>¹ Семей мемлекеттік медицина университеті, Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, Семей қ., Қазақстан;² Литваның денсаулық сақтау саласындағы ғылымдар Университеті, Мейірбикелер факультеті, Каунас, Литва.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) кең тарағанына, өлім-жітімнің жоғары деңгейде болуына, өмір сапасының (ӨС) күрт төмендеуіне байланысты қазіргі заманның өте өзекті медициналық әлеуметтік мәселесі болып табылады. Біздің елімізді ЖСЖ бар науқастарды

денсаулық сақтау саласында қарап емдеу шаралары халықаралық деңгейге қарағанда төмен, өйткені арнайы дайындығы бар мейірбикелер жұмысы ұйымдастырылмаған.

Зерттеу мақсаты ЖСЖ бар науқастардың ӨС мейірбикелік күтімді жетілдіру арқасында жақсарту болып табылды.

Зерттеу мәліметтері мен әдістері. ЖСЖ бар науқастардың ӨС Минескот сауалнамасы бойынша зерттелді, бұның ішінде ЖСЖ бар науқастардың жағдайы физикалық және психологиялық тараптардан жан-жақты қарастырылған. Бақылау клиникалық зерттеу барысында ӨС көрсеткіштерінің өзгерістері екі топта салыстырылды: 150 науқас үнемі мейірбике бақылауында болып, өмір салты өзгертілуі, тамақтану, физикалық тұрғыдан белсенді болу жайлы толық нұсқаулар алып отырды (негізгі топ), 148 науқас бекітілген дәрігерлік амбулаторияларда дағдылы түрде қаралып жүрді (бақылау тобы). Арасына бір ай салып, ӨС қайталап зерттегенімізде, негізгі топта жалпы орташа балл және жеке бөлек көрсеткіштер (аяқтардың ісінуі, баспалдақпен жоғары көтерілу қиыншылығы, тамақтану шектелуі және диета ұстану қажеттілігі, енгігу, депрессия) бойынша орташа балл статистикалық маңызды дәрежеде өзгерді, ал бақылау тобында науқастардың ӨС айтарлықтай өзгерген жоқ.

Қорытынды. Сонымен, ЖСЖ бар науқастардың өмір сапасы адамның өзін-өзі сезінуі тұрғысынан да, әлеуметтік психологиялық тұрғыдан да едәуір төмендейді. ЖСЖ бар науқастардың күтіміне ерекше көңіл бөлініп, арнайы білім алған мейірбике тарапынан бұларға үнемі бақылау жүргізіліп, қолдау көрсетілсе, ЖСЖ бар науқастардың өмір сапасы анағұрлым жақсаратын болады.

Негізгі сөздер: жүректің созылмалы жеткіліксіздігі, өмір сапасы, мейірбикелік күтімді жетілдіру.

Библиографическая ссылка:

Даутов Д.Х., Нуғурбекова А.К., Блажявичене А. Влияние сестринского ухода на качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 74-83.

Dautov D.Kh., Nugurbekova A.K., Blazhyavichene A. Effect of nursing care on the quality of life of patients with chronic heart failure. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 74-83.

Даутов Д.Х., Нуғурбекова А.К., Блажявичене А. Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар науқастардың өмір сапасына мейірбикелік күтім әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 74-83.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день является одной из актуальнейших медико-социальных проблем кардиологии, клинической медицины и системы здравоохранения во всем мире. Это обусловлено повсеместным и постоянным ростом числа больных с этим патологическим состоянием. Причинами этой неблагоприятной тенденции являются старение населения, большая распространенность артериальной гипертензии, ИБС и других заболеваний, осложняющихся на определенных стадиях развития сердечной недостаточностью. Немаловажное значение в расширении когорты больных ХСН имеют и достижения современной кардиологии, в частности, используемые сейчас интервенционные методы лечения больных острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда, которые наряду с постоянно совершенствующейся на

основе доказательной практики фармакологической терапией позволили значительно снизить показатели смертности больных от острых сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, пропорционально увеличили процент больных с хроническими формами сердечной патологии. По данным Европейского общества кардиологов в мире ХСН встречается у 1-4% взрослого населения, среди лиц старше 65 лет она достигает 6-10%, риск смерти составляет 5-10% ежегодно у больных с начальной ХСН и увеличивается до 30-40% у пациентов в стадии декомпенсации [19]. В РФ распространенность в популяции ХСН I-IV ФК составила 7% случаев (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек) [4]. В Казахстане, согласно

эпидемиологическим данным, ХСН как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, встречается у 4% населения. По данным ВОЗ, показатель смертности населения Казахстана вследствие болезней системы кровообращения почти в два раза выше, чем в Европейских странах. За последние десять лет заболеваемость болезнями системы кровообращения выросла в 1,7 раза. Также имеются данные о четырёхкратном увеличении госпитализации по поводу ХСН по сравнению с периодом 20-летней давности [7].

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2012 г.) сформулированы 6 очевидных задач при лечении ХСН:

А) предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);

В) устранение симптомов ХСН (для стадий IIА–III),

С) замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III);

Д) улучшение качества жизни (для стадий IIА–III);

Е) уменьшение количества госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III);

Ф) улучшение прогноза (для стадий I–III).

В этом же документе указаны шесть путей достижения поставленных целей при лечении:

А) диета,

В) режим физической активности,

С) психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных ХСН,

Д) медикаментозная терапия,

Е) электрофизиологические методы терапии,

Ф) хирургические, механические методы лечения.

Игнорирование немедикаментозных методов борьбы с ХСН затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных (медикаментозных) воздействий [14].

ХСН, как и любое другое хроническое заболевание, требует постоянного

наблюдения и модификации по многим параметрам: изменения образа жизни, постоянного приема подобранных медикаментозных средств, самоконтроля и самопомощи [2]. Понимание больными характера своего заболевания и основных его симптомов, умение их контролировать являются залогом успешного лечения, так как своевременное обнаружение признаков ухудшения состояния, задержки жидкости, неблагоприятного изменения уровня АД и пульса, нарушения ритма сердечной деятельности, их своевременная коррекция во многих случаях могут предотвратить госпитализации и смерть больных. Информирование пациентов о ситуациях, с которыми они могут самостоятельно справиться, и случаях, когда нужно незамедлительно обратиться к врачу, также является необходимым [5].

Одной из причин недостаточной эффективности лечения и реабилитации больных ХСН – то, что существующие рекомендации по лечению в реальной жизни не реализуются из-за низкого комплаенса пациентов предписанному терапевтическому режиму, отсутствие должного выполнения врачебных рекомендаций, касающихся диеты и образа жизни [5]. Считают, что обучение пациентов навыкам самоконтроля и самопомощи, скрупулезное применение доказанных методов лечения способно предотвратить значимую часть госпитализаций и смертей больных ХСН [1, 2]. Так, согласно данным систематического обзора 19 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 2686 пациентов, в 15 испытаниях установлено значимое положительное влияние обучения больных на течение ХСН [15]. В последнее время особое внимание уделяется организации школ для больных хронической сердечной недостаточностью [3,4,7,9,10,12]. Обучение больного и его ближайших родственников представляет собой чрезвычайно важную проблему.

В ряде исследований отмечается несомненное значение медицинской сестры в ведении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с АГ [20]. Исследование, проведенное F.C. Colósimo и

соавт. (2012), подчеркивает важность деятельности медсестер не только для улучшения контроля артериального давления (АД), но и для смягчения эффекта «гипертонии белого халата» [13]. Важную роль в достижении целевого уровня АД играют домашние визиты медицинских сестер [16]. Большинство аспектов снижения риска АГ не требуют осмотра врача, и АД может быть измерено в домашних условиях. Таким образом, большая часть наблюдения больных с АГ может быть достигнута за пределами медицинских организаций с участием медсестер. В ряде исследований, опубликованных с 2005 по 2013г., целевые значения АД чаще достигались тогда, когда перечень мероприятий включал участие медицинских сестер в наблюдении за больными по телефону [6,8,11,17,18].

Несмотря на достижения современной клинической медицины, современной системы здравоохранения показатели смертности от ХСН остаются высокими даже в развитых странах с хорошо отлаженной системой медицинского обслуживания больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эта проблема актуальна и для системы здравоохранения Казахстана. На наш взгляд, улучшение медицинской помощи больным с ХСН в нашей республике может быть достигнуто за счет передачи этой категории пациентов под наблюдение медицинских сестер с продвинутой клинической подготовкой, имеющих высшее специальное образование. На сегодняшний день больные ХСН не имеют соответствующего наблюдения и ухода, так как врачи общей практики, кардиологи, ведущие этих больных, имеют очень большие нагрузки, что препятствует индивидуальному подходу к каждому пациенту, во-вторых, наши врачи в основном уповают на фармакологическое лечение пациентов, часто игнорируя по разным причинам немедикаментозные составляющие лечения и реабилитации. Как раз эта сфера помощи пациентам находится в компетенции медицинской сестры, и при правильной организации наблюдения и ухода можно добиться значительного улучшения как физического, так и социально-психологического состояния больных ХСН.

Необходимо подчеркнуть, что медсестринские научные исследования в нашей республике находятся в зачаточном состоянии, и каких-либо исследований, касающихся наблюдения за больными ХСН при сестринском вмешательстве, до сегодняшнего дня не проводилось.

Целью нашего исследования явилось улучшение качества жизни больных ХСН на основе оптимизации сестринского ухода и наблюдения.

Методы. Тип исследования определен как контролируемое клиническое исследование без рандомизации и ослепления.

Исследование проведено на 298 пациентах с ХСН II, III, IV ФК (NYHA), получивших стационарное лечение в кардиологических отделениях Больницы Скорой медицинской помощи, в городской больнице №2 г. Семей и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в прикрепленных Семейных врачебных амбулаториях в течение 2014-2015 годов. Больные были разделены без рандомизации на 2 сопоставимые по половозрастным, социально-этническим, клиническим показателям группы. Не включались в исследование больные, имевшие тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на качество жизни (такие, как ХОБЛ, бронхиальная астма, хронические цереброваскулярные заболевания, онкозаболевания). Больные ХСН основной группы (группа вмешательства – 150 человек) в течение одного месяца находились под постоянным наблюдением и психологической поддержкой медицинской сестры с высшим образованием, которая консультировала подопечных пациентов по вопросам питания и диеты, водного режима, физической активности и лечебной физкультуры, правильного приема лекарственных препаратов, самооценке состояния и др. Для более точного и полного выполнения немедикаментозного лечения и реабилитации каждому пациенту выдавали разработанные нами Практические рекомендации, в которых подробно и доходчиво изложены вопросы правильного питания с характеристикой лечебной диеты, примерного меню, состава продуктов, вопросы лечебной физкультуры с описанием режима и характера упражнений,

самоконтроля физических нагрузок, вопросы самооценки состояния для своевременного выявления признаков декомпенсации и т.д. Кроме того, каждый пациент имел возможность постоянно обращаться за помощью и консультацией при первой необходимости к своему куратору по мобильной связи или, непосредственно, прибыв в клинику. Контрольную группу составили 148 пациентов, которые традиционно получали при выписке из стационара рекомендации по лекарственной терапии, лечились самостоятельно, без внешнего контроля и обращались к медицинским работникам при очередном ухудшении состояния. Качество жизни пациентов оценивалось по Миннесотскому опроснику качества жизни при ХСН, причем опрос проводился дважды с интервалом в один месяц. В Миннесотском опроснике качество жизни оценивается по 21 показателю (отечность голеней и стоп, нарушения сна, ощущение одышки, ограничения при работе по дому, невозможность совершать путешествия, депрессия и т.д.), причем самооценка проводится по 5-ти балльной шкале, в которой 0 баллов – отсутствие ограничений или симптомов, 5 баллов – наиболее выраженные симптомы и ограничения. Суммарное количество баллов 105 соответствует наихудшему качеству жизни.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS, результаты в группах сравнивались по критерию Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

Основную группу составили пациенты в возрасте от 34 до 86 лет (средний возраст - 55,5 лет), в том числе 86 мужчин и 64 женщин, контрольную – от 38 до 84 лет (средний

возраст - 58,5 лет), в том числе 87 мужчин и 61 женщина. Причинами ХСН в основной группе были ИБС у 124 пациентов, АГ у 24 пациентов, ревматический порок сердца у 1 пациента и идиопатическая дилатационная кардиомиопатия у 1 пациента, в контрольной группе - ИБС у 119 пациента, АГ у 27 пациента и ревматические пороки у 2 пациентов. По степени тяжести ХСН (классификация NYHA) больные распределились следующим образом: в основной группе 104 больных – II ФК, 36 больных - III ФК, 10 больных – IV ФК, в контрольной группе 108 - II ФК, 32 - III ФК, 8 - IV ФК. Самооценка больных ХСН по Миннесотскому опроснику показала значительное снижение качества жизни пациентов в обеих группах. Если по сумме баллов этого опросника 0 баллов означает, что человек не имеет никаких проблем и ограничений (наилучшее качество жизни), а 105 баллов – это наихудшее качество жизни, в основной группе средний балл по опроснику составил – 73,7, а в сравниваемой группе – 73,1. В таблице №1 (Качество жизни больных ХСН по Миннесотскому опроснику) отражены показатели по 5 вопросам: отечность голеней, затруднения при подъеме вверх по лестнице, ограничения в питании и необходимость соблюдения диеты, ощущение нехватки воздуха, депрессия. По каждому вопросу больной оценивал свое состояние по 5-балльной шкале, где 0 баллов – нет проблем и ограничений, 5 баллов – максимальные ограничения и проблемы. Как видно из таблицы, по всем 5 пунктам выявлено сопоставимое в сравниваемых группах снижение качества жизни, то есть заметные ограничения и выраженные симптомы болезни.

Таблица 1.

Качество жизни больных ХСН по Миннесотскому опроснику.

№		Основная группа (n -150)	Контрольная группа (n -148)
1	Общий средний балл	73,7	73,1
2	Отечность стоп	4,10	4,32
3	Затруднения при подъеме вверх по лестнице	4,38	4,0
4	Ограничения в питании, необходимость соблюдения диеты	3,82	3,52
5	Ощущения нехватки воздуха	4,06	4,2
6	Депрессия	3,64	3,92

Анализ качества жизни при повторном опросе больных с интервалом в один месяц показал статистически значимую разницу в группах сравнения. У пациентов, которые находились в группе постоянного медсестринского наблюдения и ухода, общий средний балл, характеризующий качество жизни, снизился с 73,6 до 58,4 ($p < 0.001$), отечность голеней и стоп с 4,1 балла до 2,15 балла, затруднения при подъеме вверх по лестнице с 4,3 до 2,4 баллов, ограничения в питании, необходимость соблюдения диеты с

3,8 до 2,08 баллов, одышка с 4,06 до 2,2 баллов, депрессия с 3,6 до 2,0 баллов. По всем этим показателям выявлены статистически значимые изменения по критерию Стьюдента ($p < 0.001$). В контрольной группе существенное изменение выявлено лишь по одному параметру, а именно по отечности стоп – с 4,32 до 4,0 баллов, тогда как по другим сравниваемым показателям и по общему среднему баллу состояние больных осталось без заметного улучшения (Таблица №2.)

Таблица 2.

Динамика качества жизни больных ХСН по данным Миннесотского опросника.

№		Основная группа		Контрольная группа	
		Исходный показатель (n -150)	Показатель через 1 месяц (n -140)	Исходный показатель (n -148)	Показатель через 1 месяц (n -135)
1	Общий средний балл	73,6	58,4*	73,1	72,3
2	Отечность голеней	4,1	2,15*	4,32	4,0*
3	Затруднения при подъеме вверх по лестнице	4,3	2,4*	4,0	3,78
4	Ограничения в питании, необходимость соблюдения диеты	3,8	2,08*	3,52	3,21
5	Ощущение нехватки воздуха	4,06	2,2*	4,2	3,93
6	Депрессия	3,6	2,0*	3,92	3,6

*-статистически значимая разница показателя ($p < 0.001$)

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что состояние больных с ХСН можно контролировать и достигать улучшения качества жизни при постоянном наблюдении и поддержке со стороны обученной медицинской сестры. Как известно, проблемы больных ХСН часто обусловлены низкой приверженностью к лечению, которая регистрируется у 18,3% больных и достигает 50,9% у лиц пожилого возраста [4,15]. В ухудшении прогноза больных ХСН имеет значение ряд модифицируемых факторов риска, на которые возможно влиять в плане контроля за заболеванием и достижения стабильного состояния пациента. Достижение этих целей возможно, если больной сам активно участвует в лечебном процессе. Для мотивированного участия в программах лечения и реабилитации пациент должен иметь определенные знания о своем заболевании, что достигается методами его обучения. Необходимость обучения пациента

и дальнейшее наблюдение за ним с целью осознанного поддержания больным принципов лечения и реабилитации, в том числе немедикаментозных методов лечения обусловлена еще и тем, что больные с хроническими заболеваниями, в том числе ХСН, при улучшении состояния часто прерывают лечение и не следуют рекомендациям врача. Ряд исследований [1, 5] показывают, что большая информированность пациентов о своем заболевании, обучение навыкам самоконтроля и самопомощи, повышение их приверженности к лечению существенно улучшает течение и прогноз ХСН. Так, по данным систематического обзора 35 исследований, в которые было включено 7413 больных с ХСН [7], обучение пациентов способствовало улучшению навыков самоконтроля, знаний о заболевании, повышению приверженности к лечению и уменьшению длительности госпитализации. В связи с тем что обучающие методики, используемые материалы, длительность и

результаты проведенных исследований различаются, выделить наиболее эффективный метод обучения пациентов с ХСН достаточно сложно. Результаты нашего исследования в целом подтверждают эффективность постоянного мониторинга состояния больных ХСН с целью непрерывного осознанного выполнения пациентами всех рекомендаций медицинского работника. Особенности нашей работы является то, что в нашей республике на сегодняшний день нет научных исследований, посвященных определению роли и места медицинской сестры с высшим образованием в осуществлении наблюдения и ухода за больными с хроническими заболеваниями, в том числе с ХСН. Учитывая, что в Республике Казахстан принят Комплексный План развития сестринского дела до 2020 года, можно предполагать, что научные исследования в сестринском деле получают свое развитие в будущем. Недостатками нашего исследования являются отсутствие рандомизации и ослепления при распределении пациентов в группы сравнения. Это было обусловлено тем, что работа проводилась в инициативном порядке, без специального финансирования, и, соответственно, группа исследователей была малочисленной, а ее возможности ограничены. Для получения более достоверных результатов мы предполагаем в будущем продолжить нашу работу с изменением дизайна исследования.

Выводы. По результатам нашей работы можно сделать следующие выводы.

1. Качество жизни больных ХСН значительно ухудшается как по физическому самоощущению пациентов, так и по социально-психологическим аспектам.

2. При оптимизации ухода за пациентами ХСН со стороны медицинской сестры с разработкой специальных программ наблюдения и постоянной поддержке пациента можно добиться значительного улучшения качества жизни больных ХСН.

Таким образом, для достижения эффективной реабилитации и улучшения качества жизни больных ХСН, реадaptации их в семье, в социуме важным звеном в ведении этих пациентов является сестринское наблюдение. Возможно, для этой категории

хронических больных с установленным диагнозом, стандартными протоколами лечения сестринский уход и наблюдение имеют даже более важное значение, чем курация врача. Особенно это актуально для Республики Казахстан, где менталитет коренного населения отличается низким комплаенсом, устоявшимся традиционным характером питания и особенностями образа жизни, не предполагающего активного занятия физической культурой. Все это предопределяет игнорирование немедикаментозной составляющей лечения и реабилитации и, соответственно, низкую эффективность программ наблюдения и лечения больных ХСН. Необходимо активное обучение пациентов, постоянный контроль и наблюдение, психологическая поддержка со стороны медработников. Именно медицинская сестра может эффективно осуществлять этот вид деятельности, что в конечном итоге может улучшить качество жизни пациентов с ХСН, их приверженность к лечению, к солидарной ответственности за свое здоровье. Учитывая принятый правительством республики План Комплексного развития медсестринского дела в нашей стране до 2020 года, который предусматривает реорганизацию медсестринской службы на основе подготовки в университетах и медицинских колледжах медицинских сестер новой формации с продвинутыми клиническими навыками, можно предполагать, что хорошо обученные специалисты среднего звена в системе здравоохранения нашей республики внесут достойный вклад в улучшение здоровья населения Казахстана.

Литература:

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5, № 1. С. 4–7.

2. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: Эксмо, 2004. – 960 с.

3. Мареев В.Ю. Первые результаты эпидемиологического исследования по ХСН //

Сердечная недостаточность. 2003. Т.4, № 1. С.17-18.

4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 года и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. ISSN 1728-4651 // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, №7 (81). С. 380.

5. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. В кн. «Федеральный справочник. Здравоохранение России». Т. 13. С. 257-264.

6. Пилипенко С.А., Морозова И.А. Роль медицинской сестры-руководителя в организации школы здоровья для пациентов с артериальной гипертензией // Материалы III Всероссийского съезда средних медицинских работников, 14-16 декабря 2008 г., Санкт-Петербург. СПб., 2008. С.233.

7. Пинэко-Скворцова И.И. Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью на госпитальном этапе // Наука и здравоохранение. 2012. №2. С.18-22.

8. Реабилитация кардиологических больных / Под ред. К.В. Лядова, В.Н. Преображенского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.

9. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и др. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных с ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2005. Т.6, № 3. С.105-109.

10. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Зайцева Н.В. и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III-IV ФК: клинические и инструментальные доказательства // Журнал сердечная недостаточность. 2004. Т. 5, № 5. С.240-243.

11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society

of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. Vol. 31. №7. P.1281-1357.

12. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: in report of the American College Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart failure) // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. e1-e82.

13. Colysimo F.C., da Silva S.S., Toma Gde A., et al. Nursing actions increases the control of hypertensive patients and reduces white-coat effect // Rev Esc Enferm USP. 2012 Vol. 46. P.10- 15.

14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Journal of Heart Failure, Volume 14, issue 8, pages 803-869, August 2012.

15. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. Effect of depression on prognosis in heart failure / K.E. Freedland, R.M. Carney, M.W. Rich // Heart Fail Clin. 2011. Vol.7. №1. P.11-21.

16. Garcia-Pecaa C., Thorogoodb M., Armstrongc B., et al. Pragmatic randomized trial of home visits by a nurse to elderly people with hypertension in Mexico // Int. J. Epidemiol. 2001.

17. Guedes N.G., Moreira R.P., Cavalcante T.F., et al. Nursing interventions related to health promotion in hypertensive patients // Acta Paul Enferm. 2012. Vol. 25. №1. P.151-156.

18. Laurant M.G., Hermens R.P., Braspenning J.C., et al. An overview of patients' preference for, and satisfaction with, care provided by general practitioners and nurse practitioners // J Clin Nurs. 2008. Vol. 17. №20. P.2690-2698.

19. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart. 2007. №93. pp. 1137-1146.

20. Nursing Management of Hypertension. Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). – 2005. <http://rnao.ca/bpg/guidelines/nursing-management-hypertension>.

References:

1. Ageev F. T., Danielyan M. O., Mareev V. Yu., Etc. Patients with chronic heart failure in Russian ambulatory practice: features of the contingent, diagnosis and treatment: the study of

- EPOCHА-O-CHF // Heart failure. 2004. T. 5, No. 1. P. 4-7.
2. Malaya LT, Gorb Yu.G. Chronic heart failure. - M.: Eksmo, 2004. - 960 p.
3. Mareev V.Yu. The first results of an epidemiological study on CHF. Heart failure. 2003. T.4, No. 1. P.17-18.
4. National recommendations of OSSN, RCU and RNMOT for diagnosis and treatment of CHF (fourth revision) Approved at the OCN Congress on December 7, 2012, on the Board of OSSN on March 31, 2013 and the Congress of the ICC on September 25, 2013. ISSN 1728-4651 // Heart failure. 2013. T. 14, No. 7 (81). C. 380.
5. Oganov R.G. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v nachale XXI veka: meditsinskie, sotsial'nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki. V kn. «Federal'nyi spravochnik. Zdravookhranenie Rossii». T. 13. pp. 257–264.
6. Pilipenko SA, Morozova I.A. The role of the nurse-leader in the organization of a school of health for patients with hypertension // Proceedings of the III All-Russian Congress of Medium Medical Workers, December 14-16, 2008, St. Petersburg. St. Petersburg, 2008. P.233.
7. Pinco-Skvortsova I.I. Characteristics of patients with chronic heart failure at the hospital stage // Science and Health. 2012. № 2. P.18-22.
8. Rehabilitation of cardiac patients / Ed. K.V. Lyadova, V.N. Preobrazhensky. - Moscow: GEOTAR-Media, 2005. - 288 p.
9. Sitnikova M.Yu., Nesterova IV, Ivanov S.G., Etc. The role of a specialized clinic for chronic heart failure in the implementation of recommendations for the treatment of patients with CHF // Journal of heart failure. 2005. T.6, No. 3. P.105-109.
10. Yakushin SS, Nikulina NN, Zaitseva NV Efficiency of therapeutic training and outpatient observation of patients with CHF III-IV FK: clinical and instrumental evidence // Journal of heart failure. 2004. T. 5, No. 5. P.240-243.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. – 2013, Vol. 31. 7, pp.1281-1357.
12. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: in report of the American College Cardiology|American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, Vol. 46. Pp.1-82.
13. Colusimo F.C., da Silva S.S., Toma Gde A., et al. Nursing actions increases the control of hypertensive patients and reduces white-coat effect. *Rev Esc Enferm USP.* 2012, Vol. 46. pp.10- 15.
14. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, Volume 14, issue 8, pages 803-869, August 2012.
15. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. Effect of depression on prognosis in heart failure / K.E. Freedland, R.M. Carney, M.W. Rich. *Heart Fail Clin.* 2011, Vol.7., 1, pp.11-21.
16. Garcia-Pesaa C., Thorogoodb M., Armstrongc B., et al. Pragmatic randomized trial of home visits by a nurse to elderly people with hypertension in Mexico. *Int. J. Epidemiol.* 2001.
17. Guedes N.G., Moreira R.P., Cavalcante T.F., et al. Nursing interventions related to health promotion in hypertensive patients. *Acta Paul Enferm.* 2012, Vol. 25. 1, P.151-156.
18. Laurant M.G., Hermens R.P., Braspenning J.C., et al. An overview of patients' preference for, and satisfaction with, care provided by general practitioners and nurse practitioners. *J Clin Nurs.* – 2008, Vol. 17. 20, P.2690-2698.
19. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007. №93. pp. 1137–1146.
20. Nursing Management of Hypertension. Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO).–2005.<http://mao.ca/bpg/guidelines/nursing-management-hypertension>.

Контактная информация:

Даутов Даулет Хапасович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Казахстан, 071400, г.Семей, Проспект Шакарима 86/22.

E-mail: daudauda@gmail.com

Телефон: 87024635190

Получена: 19 апреля 2017 / Принята: 15 мая 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 614.254-378.046.4

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА (НА ПРИМЕРЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ГОРОДА СЕМЕЙ)

Зайтуна А. Хисметова, <http://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Алия К. Атабаева, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Умытжан С. Самарова, <http://orcid.org/0000-0003-3320-7115>

Камила М. Худайбердина

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра общественного здравоохранения, г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение. Изучение репродуктивного поведения является существенным и необходимым для понимания и прогнозирования тенденций рождаемости в Казахстане. Ускоренное физическое развитие молодежи, стремление ее раннего вхождения в социальную мир взрослых происходят на фоне все большего признания прав подрастающего поколения, расширения возможностей участия молодых людей во всех сферах жизни общества. В условиях либерализации половой морали, ослабления воспитательной функции семьи и образовательных учреждений, при физическом отсутствии воспитательно - образовательных программ по вопросам пола и сексуального поведения, полоролевая социализация молодежи превратилась в стихийный процесс [1,5].

Цель: Изучить медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов медицинского вуза (на примере Государственного Медицинского Университета города Семей).

Материалы и методы: Исследование - одномоментное поперечное [9,10]. Проведен социологический опрос (анкетирование). Объектами социологического исследования явились 200 студентов Государственного Медицинского Университета г. Семей (n=196). Статистическая обработка полученных данных велась с помощью программы SPSS Statistics 20.0. Для качественных данных статистическая значимость различий в группах была определена с помощью расчета критерия Хи-квадрат (χ^2), для количественных данных – Т-критерий Стьюдента.

Результаты исследования. 17,3% студентов употребляют алкоголь. Имеют вредные привычки 9,3%. Курят 5,1% респондентов, из которых 40% лица женского пола. Неоднократно пробовали наркотики 1,5% респондентов. Среди студентов, состоящих в браке, уровень распространения вредных привычек в 9 раз ниже, чем среди холостых. Сексуальный опыт среди лиц женского пола, не состоящих в браке имеют 1/5 часть, среди лиц мужского пола 3/4 респондентов. Знание методов контрацепции подтвердили 2/3 респондентов. Большинство респондентов используют барьерные методы контрацепции. Респонденты первых курсов показали невысокий уровень знаний об абортах. Большинство респондентов старших курсов осознают вред аборт для организма женщины в полной мере. Среди девушек распространен настрой на сохранение беременности в случае ее возникновения.

Выводы. Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов зависят от желания и умения выработать разумное поведение в соответствии с условиями реального времени. Студенты медвуза должны, неукоснительно, соблюдать принципы ЗОЖ,

способствовать сохранению физического, нравственного и духовного здоровья. Необходимо изменение установок студентов на такие аспекты как: приобщение к культурным ценностям, стремление улучшить образовательный потенциал, принятие ответственного отношения к вопросам репродуктивного поведения, сохранение физического, нравственного и духовного здоровья, формирование отрицательного отношения к пагубным привычкам: курению, употреблению спиртных напитков, снижению гиподинамии.

Ключевые слова: Репродуктивное поведение, студент, семья, дети.

Summary

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE BEHAVIOR OF THE MEDICAL SCHOOL STUDENTS (FOR EXAMPLE, THE CITY OF SEMEY STATE MEDICAL UNIVERSITY)

Zaituna A. Khismetova, <http://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Aliya K. Atabayeva, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Umutzhan S. Samarova, <http://orcid.org/0000-0003-3320-7115>

Kamila M. Khudaiberdina

Semey State Medical University, Department of public health, Semey, Republic of Kazakhstan;

Introduction. The study of reproductive behavior is essential and necessary for the understanding and prediction of fertility trends in Kazakhstan. Accelerated physical development of young people, the pursuit of it as quickly as possible to enter into the social world of adults occur against the backdrop of a growing recognition of the rights of the younger generation, empowering the participation of young people in all spheres of society. The sexual morality liberalization, weakening educational functions of the family and educational institutions, with the absence of physical educational - educational programs on gender and sexual behavior, gender role socialization of youth turned into a spontaneous process. [1,5].

Goal To study the medical and social aspects of the reproductive behavior of medical students (on the example of the State Medical University of Semey).

Materials and methods. Study - a cross-sectional [9,10]. Analytical analysis of published scientific sources. The sociological questioning is questionnaire. Object of sociological research were 200 students of Medical University in Semey (n=196). The statistical (stat. package for the data, SPSS Statistics 20.0). For quality data statistical meaningfulness of distinctions in groups was certain by means of criteria χ^2 , for quantitative data T criteria Students.

Research results It is established that students use alcohol 17.3%. They believe that they have bad habits, 9.3%, pointed out that 1.5% of respondents repeatedly tried drugs. Smoke 5.1% of the respondents, of which 40% of the female. Among those who are married, the spread of bad habits is 9 times lower. Sexual experience among unmarried women is 1/5 of the total, among males 3/4 of respondents. Knowledge of contraceptive methods was confirmed by 2/3 of respondents. Most respondents use barrier methods of contraception. Among the respondents there is a low level of knowledge about abortion. Most of the respondents are aware of the harmfulness of abortion for the woman's body to the full. Among the girls, the prevailing attitude is to keep the pregnancy in case of its occurrence.

Conclusions Medico-social aspects of the reproductive behavior of students depends on the desire and ability to develop reasonable behavior in accordance with the conditions of existence. Students should pursue the principles of healthy living, promote the preservation of physical, moral and spiritual health. It is necessary to change students' attitudes to such aspects as: accession to cultural values, aspiration to improve educational potential, taking responsible attitude to issues of reproductive behavior, preserving physical, moral and spiritual health, forming negative attitude towards harmful habits: smoking, drinking alcohol, reducing hypodynamia.

Keywords: Reproductive behavior, student, family, children.

Түйіндеме

МЕДИЦИНА ЖОҒАРҒЫ ОҚУ ОРЫНДАРЫНЫҢ (СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ) СТУДЕНТТЕРІНІҢ РЕПРОДУКТИВТІ МІНЕЗ - ҚҰЛЫҚТЫҢ МЕДИКО- ӘЛЕУМЕТТІК АСПЕКТИЛЕРІ

Зайтуна А. Хисметова, <http://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Алия К. Атабаева, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Умытжан С. Самарова, <http://orcid.org/0000-0003-3320-7115>

Камила М. Худайбердина

Семей мемлекеттік медицина университеті, Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, Семей қ., Қазақстан;

Кіріспе. Жасөспірімдердің физикалық дамуының қарқынды жүзеге асуы олардың ересек адамдардың әлеуметтік әлеміне ұмтылуымен сипаттауға болады, себебі қазіргі қоғамда жас өспірімдер заманауи әлемді танудың барлық аясында қатысуға мүмкіншіліктері бар. Жыныстық моральды ырықтандыру, отбасы және білім беру мекемелерінің функцияларының әлсіреуіне байланысты жастардың гендерлік рөлі әлеуметтендіру процессінде ажырамас бөліміне айналды [1,5].

Мақсаты: (мысалы, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің қаласының) медициналық студенттердің репродуктивті мінез-медициналық және әлеуметтік аспектілері.

Материалдар және әдістер: Зерттеу - көлденең қимасының [9,10]. Сауалнамаға қатысқандар Семей Мемлекеттік Медицина Университетінің студенттері 200 студент сауалнамаға қатысты (n=196). Статистикалық өңдеуді SPSS Statistics 20.0 бағдарламасы бойынша жүргіздік. Сапалық деректер статистикалық айырмашылықтарды маңыздылығы үшін хи-квадрат (χ^2) критеріі бойынша анықталды, сандық деректер үшін – Стьюдента Т-критеріі қолданылды.

Әлеуметтік (сауалнамалар). Ақпараттық-сараптамалық. Статистикалық (мәліметтерді жинап стат., SPSS Statistics 20.0).

Нәтижелер: студенттердің 17,3% ішімдік тұтынады. 9,3% респонденттерде жаман әдеттері бар деп есептейді, 1,5% шылым шегетіндері белгілі болған. Респонденттердің 40% қыз балалар төмекі шегеді. Респонденттердің 1/5 қыз балалар жыныстық қатынасты қолдайды некеде болмасада, 3/4 ұл балалар болып табылады. Контрацепция әдістерін білу 2/3 респондент растады. Респонденттердің көпшілігі контрацепция әдістерін шамалы білмейді. Респонденттердің арасында, аборт туралы білім деңгейі төмен. Респонденттердің көпшілігі аборт зияндығын біледі.

Қорытынды: Ұрпақты болу денсаулықты жақсарту және өмір сүру шарттарына сәйкес интеллектуалдық мінез-құлқын дамыту үшін қабілетіне байланысты. Науқастармен қарым-қатынас қалай, салауатты өмір салтын принциптерін көтереді, олардың отбасылары мен тең қызметкерлері, дене, адамгершілік және рухани денсаулығын сақтау ықпал етуі тиіс жеке үлгі және сендіру тиесілі.

Негізгі сөздер: Репродуктивті мінез-құлқын, студент, отбасы, балалар.

Библиографическая ссылка:

Хисметова З.А., Атабаева А.К., Самарова У.С., Худайбердина К.М. Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов медицинского вуза (на примере Государственного медицинского университета города Семей) // Наука и Здоровоохранение. 2017. №3. С. 84-94.

Khismetova Z.A., Atabayeva A.K., Samarova U.S., Khudaiberdina K.M. Medical and social aspects of reproductive behavior of the medical school students (for example the Semey State medical university). *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 84-94.

Хисметова З.А., Атабаева А.К., Самарова У.С., Худайбердина К.М. Медицина жоғарғы оқу орындарының (Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті) студенттерінің репродуктивті мінез - құлықтың медико- әлеуметтік аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №3. Б. 84-94.

Актуальность

Молодежь – это «вечный двигатель» будущего. Поэтому с уровнем развития, возможностями, ценностными ориентациями, степенью участия в экономической, политической и общественной жизни казахстанской молодежи связан путь Казахстана в будущее. Основы этого будущего закладываются в настоящем [20]. Как говорил глава государства Казахстана в своем Послании народу, с каждым днем обостряется глобальный демографический дисбаланс, это связано с тем, что молодежь в основном выбирают профессию, репродуктивные установки встают на задний план, то есть создание семьи откладывается на более поздние сроки [21].

В Республике Казахстан, как и во многих странах, происходит трансформация традиционных стереотипов репродуктивного поведения, меняются типы семейных отношений [8]. Изучение репродуктивного поведения является существенным и необходимым для понимания и прогнозирования тенденций рождаемости в Казахстане [22]. Ускоренное физическое развитие молодежи, стремление ее раннего вхождения в социальный мир взрослых происходят на фоне все большего признания прав подрастающего поколения, расширения возможностей участия молодых людей во всех сферах жизни общества [13,15]. В условиях либерализации половой морали, ослабления воспитательной функции семьи и образовательных учреждений, при физическом отсутствии воспитательно - образовательных программ по вопросам пола и сексуального поведения, полоролевая социализация детей и подростков превратились в стихийный процесс [1,5]. Под

влиянием современных социально-экономических факторов существенные изменения претерпел институт брака и семьи, сексуальное поведение молодежи (ранний сексуальный дебют, частая смена половых партнеров, рост беременностей и родов вне брака и т.д.), жизненные ценности девушек и юношей сместились в сторону материально-потребительских приоритетов [4,25]. Низкий уровень рождаемости в условиях достаточно сложной экономической и социальной ситуации отражает значительные изменения тенденций репродуктивных установок различных групп населения и, прежде всего, молодежи [26]. Создание семьи откладывается на более поздний возраст, уменьшается количество детей в семье, выбор «ребенок или карьера» все чаще решается женщинами в пользу карьеры [2,7].

Действует целый комплекс социально-экономических, общественно-политических, экологических и других факторов, среди которых: материальное обеспечение, уровень культуры, национальные привычки, жилищные условия, питание, внутрисемейные отношения, обеспечение медицинской помощью и другие факторы, влияющих, тем или иным образом, на качество жизни студентов [11, 18].

Сложившаяся ситуация требует комплексного решения ряда проблем, среди которых одной из наиболее приоритетных является сохранение репродуктивного здоровья студенческой молодежи и женщин активного репродуктивного возраста.

Цель исследования: Изучить медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов медицинского вуза (на примере Государственного Медицинского Университета города Семей).

Материалы и методы

Дизайн исследования: одномоментное поперечное. [9,10]. Проведен социологический опрос (анкетирование). Объектами исследования явились 200 студентов Государственного медицинского университета города Семей (n=196). Исследование проводилось в Государственном Медицинском Университете города Семей в период с 2015 по 2016 годы. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics 20.0. Для качественных данных статистическая значимость различий в группах была определена с помощью расчета критерия Хи-квадрат (χ^2), для количественных данных – Т-критерий Стьюдента.

Критерием включения в исследование явились студенты Государственного Медицинского Университета г. Семей с 1 по 4 курс независимо от специальности.

Критериями исключения считались: студенты Государственного Медицинского Университета г. Семей с 5 по 6 курс, студенты других высших учебных заведений города Семей, а также средних-специальных учебных заведений города. Также в исследовании не были включены студенты, изъявившие отказ в анкетировании.

При проведении анкетирования применялась анкета, составленная на двух языках: государственном (казахском) и русском. Имеется информированное согласие студентов на участие в исследовании.

По результатам анкетирования были верифицированы все опросники на соответствие и полноту заполнения, по итогам чего были исключены 4 анкеты. На основании опроса было проанализировано и внесено в базу данных для обработки 196 анкет, которые были полностью заполненные, т.е. валидные анкеты.

Анкета-опросник была представлена следующими блоками:

- Социальный портрет респондентов;
- Распределение респондентов по полу, национальности, месту жительства;
- Семейное положение;
- Образ жизни респондентов;
- Жилищные условия респондентов;
- Вредные привычки пагубные наклонности

- Репродуктивное поведение;
- Отношение респондентов к созданию семьи во время обучения в вузе;
- Отношение респондентов к рождению детей во время учебы в вузе.

Разработанная анкета была направлена на выявление аспектов приверженности ЗОЖ, социального поведения, репродуктивного поведения и контрацептивных установок студентов, уровня их информированности по данному вопросу».

Тема исследования была утверждена на заседании Этического комитета Государственного Медицинского Университета г. Семей (Протокол №2 от 14.11.2014 г.).

Результаты исследования.

Обработка анкет выявила следующие показатели. Средний возраст респондентов составил 19,7 лет, (95%ДИ) (19,48;19,95), учитывая, что возраст в популяции имеет нормальное распределение); минимальный - 17 лет, максимальный возраст 28 лет.

По национальности состав респондентов разделился следующим образом: 168 (85,7%) – обучающиеся коренной национальности – казахи, 19 (9,7%) – русские, татары - 6 человек (3,1%), лица других национальностей - 3 (1,5%) (рис. 1).



Рисунок 1. Распределение респондентов по национальности.

В первую очередь, родители должны закладывать необходимые знания о репродуктивном поведении и здоровье. На вопрос "Разговаривали ли с вами родители о репродуктивном здоровье?", 53% первокурсников ответили "Да". Опрошенные 4-го курса положительно ответили только 47%. На вопрос "Ведутся ли у вас в компании разговоры о репродуктивном здоровье, о беременности, абортах, половых контактах" –

52% 4-курсников ответили, что регулярно обсуждают эти темы.

В среде студентов существует проблема плохого информирования, некачественной информации или же ее недостаток. Большинство студентов с 1-ого по 4-ый курсы сходятся во мнении, что в наше время можно было бы лучше информировать подростков и молодежь в вопросах репродуктивного здоровья, используя для этих целей имеющиеся средства массовой информации (телевидение, газеты, журналы, интернет), на занятиях, лекциях в школах, колледжах, университетах, привлекая психологов, проводить тренинги и флеш-мобы, акции и мероприятия с участием известных и популярных людей и мн.др.

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) – ведут к снижению репродуктивного здоровья. Как показало анкетирование, не все студенты 1-2-ого курса знают, как можно предотвратить заражение, большинство ответов было «...при помощи воздержания от сексуальных контактов», что связано с возрастом опрошенных. Также, существуют другие способы передачи ИППП, и студенты 3-4-ых курсов показали наличие отличных знаний в вопросах ИППП. На вопрос "ИППП можно заразиться во время...", все 100% респондентов ответили правильно, через переливание крови и незащищенный половой контакт, а предотвратить заражение ИППП -

86% ответили правильно. Сказалось влияние обучения в медицинском университете.

Чрезмерное употребление алкоголя, раннее начало половой жизни, аборт, и многое другое являются так же неотъемлемой частью проблемы репродуктивного здоровья. ½ часть респондентов 4-ого, 3-го курса и 1-ого считают оптимальным возрастом вступления в сексуальные отношения 16-18 лет. Раннее начало сексуальных отношений и отсутствие знаний о методах контрацепции, может привести к нежелательной беременности, и как следствие, к аборту. Увеличение количества абортов в молодежной среде 77% студентов связывают с безответственным поведением, а 23% респондентов 1-ого курса не думают, что могут столкнуться с этой проблемой.

Среди (n=57) респондентов мужского пола - 1,8% состоят в браке; 94,7% - холосты и 3,5% - уже имели опыт семейной жизни и в настоящий момент разведены. В сравнении со студентами девушками (n=139) выявилось, что также как и юноши, большее количество опрошенных девушек (88,4%) не замужем, состоят в браке - 10,9%, что на 9,1%, выше, чем у юношей. В отличие от юношей, разведенных среди девушек, меньше на 2,8% и составляет 0,7%. Данные по семейному положению студентов отражены в рисунке 2.

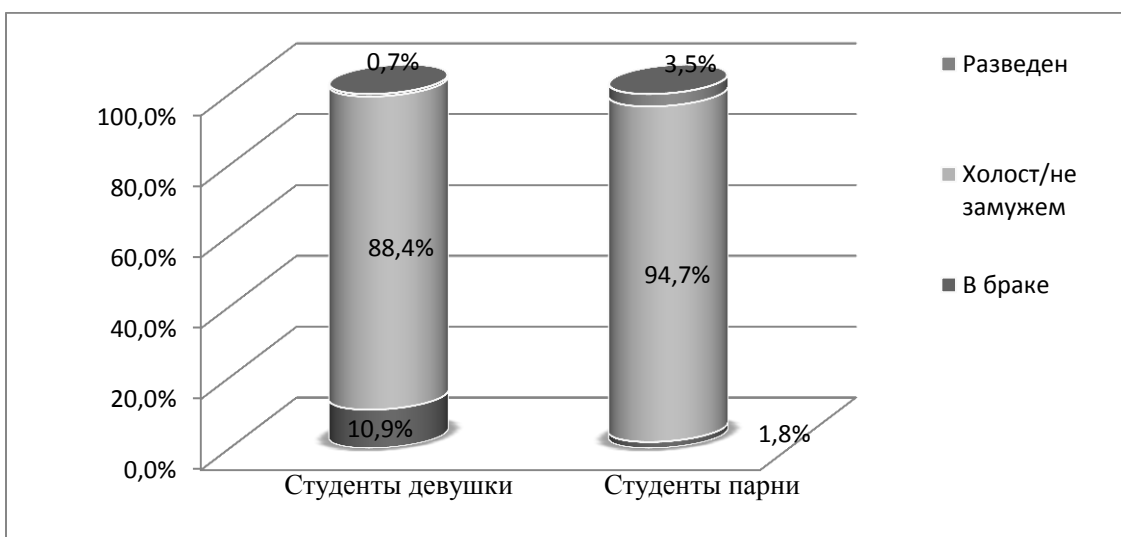


Рисунок 2. Семейное положение.

Употребление алкоголя подтвердили 17,3%. Считают, что у них есть вредные привычки 9,3%, указали на то, что

неоднократно пробовали наркотики 1,5% респондентов. Имеют друга наркомана 2% респондентов.

Репродуктивное поведение.

73,9% опрошенных не приветствуют добрачные половые связи. Знание методов контрацепции отметили 69,4% респондентов, 23% отметили, что не имеют особых познаний по вопросам контрацепции. 7,1% респондентов проигнорировали вопрос или затруднились с ответом, что можно расценивать, как отсутствие знаний по данному аспекту. Среди семейных респондентов знания методов контрацепции подтвердили 75%, среди лиц, не состоящих в браке 69,1%, разница между которыми статистически не значима ($p < 0,001$)

95% опрошенных осведомлены в вопросах контрацепции и чаще были указаны такие контрацептивы, как: презервативы, таблетки вагинальные (местные), оральные гормональные.

К рождению детей во время учебы в вузе отрицательно относятся 24,6%.

Вред аборта отметили бо́льшая половина опрошенных - 74%, затруднились с ответом 20,9%, отсутствие вреда от абортов указали 4,6% респондентов.

Практически все студентки отметили, что в случае наступления у них беременности, аборт исключен, они будут рожать.

Следует отметить, что выявлен ряд проблем формирования личности будущего мужа и жены, отца и матери ребенка. Девушки являются более взвешенными и досконально подходили к важным вопросам полового воспитания. Наблюдается серьезность намерений по созданию будущей семьи. Юноши более легкомысленны по сравнению с девушками, и проявили низкий уровень знаний в вопросах сексуального воспитания и половых отношений. Лишь четвертая часть всех опрошенных студентов интересуется специальной литературой по данному вопросу, а оставшиеся респонденты получают свои знания из телевизионных передач, сети Интернет, из общения с другими студентами и из других источников.

Родители большинства респондентов имеют средне-специальное и высшее профессиональное образование, имеют работу и финансово считают свои семьи защищенными. Большинство наших респондентов также как и их родители

стремятся получить первое высшее образование. Они достаточно обеспечены, чтобы не работать во внеурочное время. В свободное время отдадут предпочтение занятиям спортом.

Обсуждение результатов

В настоящее время проводится много исследований в вопросах репродуктивного поведения студентов. [19] Результаты работ как отечественных, так и зарубежных исследователей служат наилучшим доказательством важности и необходимости исследований в этом направлении. Так, материалы М.В. Яковлева [26] показывают, что, распределение показателя «планируемое (ожидаемое) количество детей в семье», по данным опроса, оказалось дискретным биномиальным, мода равна 2. При этом среднее значение признака в генеральной совокупности с вероятностью не менее 95% находится в пределах доверительного интервала $1,66 \pm 0,02$, что соответствует значениям суммарного коэффициента рождаемости, максимально равным 1,7. Безусловно, этого недостаточно для стабилизации процессов воспроизводства, поскольку необходимый для обеспечения простого замещения поколений суммарный коэффициент рождаемости даже при самой низкой смертности должен составлять не менее 2,1 детей на одну женщину. В настоящее время он не превышает значений 1,2-1,4. Наши результаты исследования показали, что среднее значение признака в генеральной совокупности с вероятностью не менее 90% находится в пределах доверительного интервала $1,55 \pm 0,01$, что соответствует значениям суммарного коэффициента рождаемости максимально равным 1,4.

Исследование Ильясова Ф.Н. [14] показывает то, что среди семейных респондентов знание методов контрацепции подтвердили 95%, среди лиц, не состоящих в браке 55%, разница между которыми статистически значима ($\chi^2 = 0,233$, d. f. = 7, $p < 0,005$)

Исследования ряда авторов [11,12,13] свидетельствуют о том, что репродуктивные установки молодежи в определенной мере зависят от влияния родительской семьи, ее

структуры, уровня образования, социального и материального положения родителей.

Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов зависят от желания и умения выработать разумное поведение в соответствии с условиями реального времени.

Студенты медвуза должны, неукоснительно, соблюдать принципы ЗОЖ, способствовать сохранению физического, нравственного и духовного здоровья. И необходимо изменение установок студентов по таким аспектам как: принятие ответственного отношения к вопросам репродуктивного поведения, сохранение физического, нравственного и духовного здоровья, формирование отрицательного отношения к пагубным привычкам: курению, употреблению спиртных напитков, снижению гиподинамии и т.д. При обсуждении приоритетов демографического развития страны доминирующая роль рождаемости в преодолении депопуляции признается как неоспоримый научный факт большинством исследователей [3; 6; 7; 14,18,19].

Выводы

Изучив медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов можно сказать о том, что влияние раннего начала половой жизни, раннее употребление алкоголя, введение пассивного образа жизни, это и многое другое является, так же, неотъемлемой частью проблемы репродуктивного здоровья и поведения молодежи в целом. Репродуктивные установки студентов имеют следующие особенности: большинство респондентов предпочитают семейные отношения, оформленные официально; респонденты хотят иметь детей и планируют иметь 1-2-х детей, рассчитывая родить первого ребенка после 23 лет, в первые два года брака; второго ребенка, респонденты планируют родить через 2-4 года после рождения первенца.

Заключение:

В студенческой среде необходимо целенаправленно проводить работу в комплексе с психологами, врачами, педагогами-кураторами о вреде абортов для девушек, и как следствие, снижению количества абортов, повышению знаний о контрацепции, о последствиях нежелательной

беременности, о соблюдении ЗОЖ, по уменьшению и искоренению вредных привычек, таких как курение, употребление алкоголя, гиподинамии. Вся эта работа в комплексе, как по медицинским аспектам, так и по социальным своей целью должна иметь улучшение репродуктивного поведения. Студенты медицинских вузов, находясь в образовательной среде и используя эту траекторию, своим примером должны нести эти знания в жизнь.

Результаты нашего исследования, были рекомендованы кафедре Общественного здравоохранения для включения в методический материал по изучению репродуктивного поведения молодежи, по теме «Репродуктивное здоровье» в предметах «Общественное здравоохранение» и «Психология» для специальностей Общественное здравоохранение, Общая медицина, Сестринское дело.

Финансирование исследования

Данное исследование является частью диссертационной работы «Медико-социальные аспекты репродуктивного поведения студентов медицинского вуза (на примере Государственного Медицинского Университета города Семей)» и не требовало каких-либо финансовых вложений, либо спонсорской помощи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем студентам, принявшим участие в исследовании.

Вклад авторов

Научное руководство в проведении исследования осуществлялось под руководством Хисметовой З.А. Написание манускрипта, статистическая обработка, дизайн и сбор данных выполнены группой исследователей: Атабаевой А.К., Самаровой У.С., Худайбердиной К.М.

Конфликт интересов

Мы декларируем, что в работе отсутствует конфликт интересов.

Литература:

1. Альбицкий В.Ю., Юсупова А.Н., Шаранова Е.И. и др. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России. Казань, 2001. 247 с.

2. Абзалова Р.А. Медико-социальные проблемы подростков и молодежи в современных условиях // Центрально-Азиатский Журнал Общественного Здравоохранения. 2005. Т. 4, № 4. С. 45.
3. Архангельский В.Н. Обоснование выбора направлений и мер политики по стимулированию рождаемости. Политика народонаселения: настоящее и будущее. - М.: Макс Пресс, 2005. С.74-84.
4. Бабнева Т.Н. Экстренная контрацепция у подростков и молодежи. основы консультирования // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. №1. С.13-18.
5. Бексултанова А.К. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки // Валеология. 2010. С. 47-51.
6. Борисов В.А. Демография (учебник для ВУЗов).— М.: NOTA VENE, 2005. .344с.
7. Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Богоявленский Д.Д., Захаров С.В., Иванова Е.И., Кваша Е.А., Сакевич В.И., Харькова Т.Л. Демографическая модернизация России, 1900-2000. Под ред. А.Г. Вишневского. М.: Новое издательство, 2006. 608с.
8. Глушкова Н.Е. Барьеры доступа молодежи к медицинским и социальным услугам на примере студентов медицинского вуза // Сборник материалов XLVII научно – практической конференций «Гигиена, организация здравоохранения и проф. патология». Новокузнецк, 2012. Т. 1. С. 52 – 55.
9. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 5-18
10. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 5. С. 5-18
11. Денисова Д.В. Воздействие новых информационных технологий на здоровье студентов.: дисс. ... канд. мед. наук, СПб, 2001. 152 с.
12. Зеленин А. Национальная модель реализации молодежной политики в соединенных штатах америки // Вестник Кемеровского Государственного медицинского университета. 2009. Т. 4. С. 69–72
13. Зелинская Д.И. Социальное сиротство как одна из проблем здравоохранения Российской Федерации // Росс.вестн.перинат.и педиатрии. 2008. №1. С.83-89.
14. Ильясов Ф.Н. О репродуктивном поведении и не только // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2013. № 4 (116). С. 175-182.
15. Наруск А.Х. Формирование репродуктивных установок молодого поколения в родительской семье // Демографическая политика в региональном разрезе. - М., 1988. С. 105.
16. Кабакова М.П. Социально-психологические аспекты формирования репродуктивной установки молодежи в родительской семье // Вестник университета «Кайнар». 2005. № 1-2. С. 62-72.
17. Қазақстан жастары. Молодежь казахстана - статистический сборник. Астана 2015..55 с.
18. Каржаубаева Ш.Е. Ресурсное обеспечение молодежных центров здоровья в Республике Казахстан // Российский семейный врач. 2009. Vol. 13, № 2. С. 16.
19. Кошкимбаева Г.Д. Опыт работы молодежного центра в информировании молодежи по вопросам репродуктивного здоровья // Репродуктивная медицина. 2010. Т. 4–5. С. 22–23.
20. Проект концепции государственной молодежной политики до 2020 года http://www.zhasotan.kz/index.php?element_id=4771. (Режим доступа-свободный, 22.03.2014)
21. Послание президента Республики Казахстан - лидера нации Н.А. Назарбаева народу Казахстана 14 декабря 2012 г. Стратегия «Казахстан – 2050». Новый политический курс состоявшегося государства [http://www.akorda.kz/ru /page/page_poslanie-prezidenta-respubliki-kazakhstan-n-nazarbaeva-narodu-kazakhstan-14-dekabrya-2012-g_1357813742](http://www.akorda.kz/ru/page/page_poslanie-prezidenta-respubliki-kazakhstan-n-nazarbaeva-narodu-kazakhstan-14-dekabrya-2012-g_1357813742). (дата обращения: 22.03.2014).
22. Постановление Правительства РК от 21.11.2001 № 1500 "О концепции по нравственно-половому воспитанию в Республике Казахстан" // <http://www.pavlodar.com/zakon/?dok=01450&all=all>. (дата обращения: 22.03.2014)
23. Прилепская В.Н., Косарева Е.А. Репродуктивное поведение у женщин: современные тенденции (обзор литературы) //

Контрацепция и здоровье женщины. 2000. №2. С. 18–25.

24. Национальный доклад «О ходе работы для ССГАООН» Республика Казахстан. отчётный период: январь 2010-декабрь 2011 года. Астана-Алматы. 2012.

25. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. №5. С.8-9.

26. Яковлева М.В. Состояние здоровья молодёжи по данным социально-гигиенического мониторинга «Здоровье населения – основа благополучия страны»: Материалы V Республиканского съезда организаторов здравоохранения РБ, Минск, г. Минск, 2006. С. 334–336.

References:

1. Al'bitskii V.Yu., Yusupova A.N., Sharapova E.I. i dr. *Reproduktivnoe zdorov'e i povedenie zhenshchin Rossii* [Reproductive health and behavior of Russian women]. Kazan'. 2001. 247 p. [in Russian]

2. Abzalova R.A. Medico-sotsialnye problemy podrostkov i molodezhi v sovremennykh usloviyakh [Medical and social problems of adolescents and youth in modern conditions]. *Tsentrarno-Aziatskii Zhurnal Obshestvennogo Zdravookhraneniya* [Central Asian Journal of Public Health]. 2005. T. 4. № 4. P. 45. [in Russian]

3. Arkhangel'skii V.N. *Obosnovanie vybora napravlenii i mer politiki po stimulirovaniyu rozhdaimosti*. Politika narodanaseleniya nastoyashee i budushee [Justification of the choice of directions and policies for the promotion of fertility. Population policy: present and future]. - M.: Maks Press, 2005. P.74-84.

4. Babneva T.N. Ekstrennaya kontratsepsiya u podrostkov i molodezhi osnovy konsultirovaniya [Emergency contraception among adolescents and young people. counseling basics]. *Reproduktivnoe zdorove detei i podrostkov* [Reproductive health of children and adolescents]. 2008. №1. P.13 18.

5. Beksultanova A.K. *Reproduktivnoe zdorove i reproductivnyi potentsial* [Reproductive health and reproductiv potencial]. *Valeologia*. 2010. pp. 47 51.

6. Borisov V.A. *Demographia* [Demography] *uchebnik dlya VUZov* [Textbook for high schools] M.: NOTA BENE, 2005. P 344.

7. Vishnevsky A.G., Andreev E.M., Bogoyavlensky D.D., Zakharov S.V., Ivanova E.I., Kvasha E.A., Sakevich V.I., Kharkov T.L. *Demograficheskaya modernizatsiya Rossii* [Demographic modernization of Russia], 1900-2000. M.: Novoe izdatelstvo [New publishing house] 2006. P 608.

8. Glushkova N.E. Bar'ery dostupa molodezhi k meditsinskim i sotsial'nym uslugam na primere studentov meditsinskogo vuza [Barriers to young people's access to health and social services on an example of students of medical high school]. *Sbornik materialov XLVII nauchno - prakticheskoi konferentsii «Gigiena, organizatsiya zdravookhraneniya i prof. Patologii»* [Collection of materials of the HLWII of the scientific - practical conference "Hygiene, organization of public health and prof. Pathologies]. Novokuznetsk 2012. T. 1. P.52-55. [in Russian]

9. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 2, pp. 5 18. [in Russian]

10. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Ekologicheskie (korrelyatsionnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Ecological (correlation) studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 5 18. [in Russian]

11. Denisova D.V. *Vozdeistvie novykh informatsionnykh tehnologii na zdorove studentov*: diss. kand. med. nauk [The impact of new information technologies on the health of students: Cand. Spb, 2001. 152 p. [in Russian]

12. Zelenin A. Natsionalnaya model realizatsii molodezhnoi politiki v Soedinennykh Shtatakh Americi [The national model of implementation of the youth policy in the United States]. *Vestnik Kemerovskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kemerovo State Medical University]. 2009. T. 4. P. 69-72 [in Russian]

13. Zelinskaya D.I. Sotsialnoe sirotstvo kak odna iz problem zdravookhraneniya Rossiskoi Federatsii [Social orphanhood as one of the health problems of the Russian Federation].

Ross. vestn. perinat. i pediatrii [Russian.prin. perin. and pediatrics]. 2008. P.83-89. [in Russian]

14. Ilyasova F.N. O reproductivnom povedenii i ne tolko [On reproductive behavior and not only]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya ekonomicheskie i tsosialnye peremeny* [Monitoring of public opinion: economic and social changes.] 2013. (116). P. 175-182.

15. Narsuk A.H. Formirovanie reproductivnogo varianta molodovogo pokoleniya v otsovskoi seme [Forming of reproductive options of the young generation is in paternal family]. *Demograf. Politika v regionalnom razreze* [Demograf. Regional policy]. M., 1988. P. 105.

16. Kabakova M.P. Sotsialno-psikhologicheskii aspect formirovaniya reproductivnoi ustanovki molodezhi v roditelskoi seme [Social psychological aspects of forming of the reproductive setting of young people in paternal family]. *Vestnik universiteta «Kainar»*. [Herald of the Kainar University] 2005. № 1 2. P. 62-72 [in Russian]

17. Kazakstan zhastary [Young of Kazakhstan] – statisticheskii sbornic Astana. [Statistical collection Astana]. 2015g.

18. Karzhaubaeva Sh.E. Resursnoe obespechenie molodezhnyh tse ntrov zdorovyia v Respublike Kazakhstan [Resource provision of youth health centers in the Republic of Kazakhstan]. *Rossiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2009. Vol. 13, № 2. P. 16.

19. Koshkimbaeva G.D. Opyt raboty molodezhnogo centra v informirovanii molodezhi po voprosam reproductivnogo zdorovyia [Experience Youth Centre to inform young people about reproductive health]. *Reproductivnaya medicina*. [Reproductive medicine]. 2010. T. 4 5. P. 22-23.

20. Proekt kontseptsii gosudarstvennoi molodezhnoi politiki do 2020 goda [The draft concept of state youth policy] http://www.zhasotan.kz/index.php?element_id=4771.

21. Poslanie prezidenta Respublike Kazakhstan – lidera natsii N.A. Nazarbaeva narodu

14 dekabrya 2012 g. Strategiya Kazakhstan-2050. Novyi politicheskii kurs sostoyavshegosya gosudarstva [The message of the President of the Republic of Kazakhstan to the leader of the nation Nazarbayev N.A. to the people December 14, 2012 Strategic Kazakhstan 2050]. http://www.akorda.kz/ru/page/page_poslanie-prezidenta-respubliki-kazakhstan-n-nazarbaeva-narodu-kazakhstana-14-12-2012-g_1357813742.

22. Postonovleniye Pravitelstva RK ot 21.11.2001 № 1500 [On the concept on moral and sexual education in the Republic of Kazakhstan]. <http://www.pavlodar.com/zakon/?dok=01450&all=all>.

23. Prilepskaya V.N., Kosareva E.A. Reproductivnoe zdorove zhenshin [Reproductive behavior in women: current trends] (obzor literatyury). *Kontratsepsiia i zdorove zhenshiny* [Concept and health of women]. 2000. № 2. P. 18–25. [in Russian]

24. Natsionalnyi doklad «O khode raboty dlya SSGA OON» [On the progress of work for SSGA OON] Respubliki Kazakhstan. Otchetnyi period yanvar - 2010 - dekabr - 2011g. Astana-Almaty [Republic of Kazakhstan Reporting period]. Astana-Almaty. 2012.

25. Uvarova E.V. Reproductivnoe zdorove devochek podrostkovogo vozrasta [Reproductive health of adolescent girls]. *Rossiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Herald of Perinatology and Pediatrics]. 2003. №5. P.8-9.

26. Yakovleva M.V. Sostoyanie zdorovyia molodezhi po dannym sotsialno gigienicheskogo monitoringa. Zdorove naseleniya – osnova blagopoluchiya strany [The state of health of youth according to socio-hygienic monitoring "Health of the population is the basis of the well-being of the country"]. *Materialy V Respublikanskogo sezda organizatorov zdravookhraneniya RB Minsk 11-12 maya 2006*. [Materials of the 5th Republican Congress of Health Care Organizers of the Republic of Belarus, Minsk, 2006. P. 334–336.

Контактная информация:

Хисметова Зайтуна Абдулкасимовна - к.м.н., и.о. доцента кафедры «Общественное здравоохранение» Государственного Медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, Семей, ул. Абая 103,

Телефон: +77072582681

E-mail: zaituna.khismetova@mail.ru

Received: 25 May 2017 / Accepted: 26 June 2017 / Published online: 30 June 2017

UDC 613.31/.34 + 616.9

BURDEN OF WATER-RELATED DISEASES IN DEVELOPING COUNTRIES. REVIEW

Alua O. Omarova^{1*}, <http://orcid.org/0000-0002-2087-3824>

Kamshat M. Tussupova², <http://orcid.org/0000-0001-8005-0371>

Ronny Berndtsson², <http://orcid.org/0000-0003-1473-0138>

Marat G. Kalishev¹, <http://orcid.org/0000-0002-6693-8646>

¹ Karaganda State Medical University, Department of Food Hygiene, General Hygiene, and Ecology, Karaganda, Kazakhstan;

² Lund University, Department of Water Resources Engineering & Center for Middle Eastern Studies, Lund, Sweden.

Summary

Introduction. The quality of drinking water is a serious problem in developing countries, where half the population is exposed to one or more diseases associated with water and sanitation.

The objective was a review of literature that deals with study of devastating burden of water-related diseases in developing countries.

Methods. The publications of findings of both foreign and domestic researchers were analyzed. Literature sources were searched in the PubMed, Scopus, GoogleScholar и eLibrary databases. Out of 166 literature sources, 77 were selected as the analytical material of the article. The depth of the search was from 1972 to 2016.

Criteria for the inclusion of publications in this review are the following: publications in Russian and English languages that are in open full-text access and bear statistically verified conclusions.

Exclusion criteria are as follows: summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results. Review sources revealed that gastrointestinal diseases, intestinal helminth infestations and protozoan infections as well as the risk of carcinogenic and mutagenic effects on the human body are to a great extent attributed to poor-quality water consumption.

Conclusion. Based on the above, high-quality water supply exerts a considerable impact on reduction of water-related diseases and rise in the living standards of population. A significant number of cases can be prevented with a better access to safe water supply, adequate sanitation facilities and better hygienic practices.

Key words: drinking water, diarrhea, protozoan infections, intestinal helminth infections, chemicals.

Резюме

БРЕМЯ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ВОДОЙ, В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Алуа О. Омарова^{1*}, <http://orcid.org/0000-0002-2087-3824>

Камшат М. Тусупова², <http://orcid.org/0000-0001-8005-0371>

Ронни Берндтссон², <http://orcid.org/0000-0003-1473-0138>

Марат Г. Калишев¹, <http://orcid.org/0000-0002-6693-8646>

¹ Карагандинский государственный медицинский университет, Кафедра гигиены питания, общей гигиены и экологии, г. Караганда, Республика Казахстан;

² Лундский университет, Кафедра инженерии водных ресурсов и Центр Ближневосточных исследований, г. Лунд, Швеция.

Введение. Качество питьевой воды является серьезной проблемой развивающихся стран, где половина населения подвергается одному или нескольким заболеваниям, связанным с водоснабжением и санитарией.

Целью был обзор литературных источников, посвященных изучению разрушительного бремени болезней, связанных с водой, в развивающихся странах.

Методы. Были проанализированы публикации результатов исследований зарубежных и отечественных исследователей. Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, Scopus, GoogleScholar и eLibrary. Было найдено 166 источников, из которых 77 источников были отобраны в качестве аналитического материала статьи. Глубина исследования с 1972 по 2016 годы.

Критерии включения публикаций в обзор: публикации на русском и английском языках, находящиеся в открытом полнотекстовом доступе и несущие статистически выверенные выводы.

Критерии исключения: резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты. Анализ источников показал, что желудочно-кишечные инфекции, кишечные гельминтозы, протозойные инфекции и риск воздействия на организм канцерогенных и мутагенных соединений во многом связаны с потреблением недоброкачественной питьевой воды.

Заключение. Качественное водоснабжение существенно влияет на сокращение бремени болезней, связанных с водой, повышение уровня и качества жизни населения. Значительное число случаев заболевания можно предотвратить, особенно в развивающихся странах, с помощью лучшего доступа к безопасному водоснабжению, адекватным санитарно-техническим средствам и лучшей гигиенической практике.

Ключевые слова: питьевая вода, диарея, протозойные инфекции, кишечные гельминтозы, химические вещества.

Түйіндеме

СУМЕН БАЙЛАНЫСТЫ СЫРҚАТТАРДЫҢ ДАМУШЫ ЕЛДЕРДЕГІ АУЫРТПАЛЫҒЫ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Алуа О. Омарова ^{1*}, <http://orcid.org/0000-0002-2087-3824>

Камшат М. Тусупова ², <http://orcid.org/0000-0001-8005-0371>

Ронни Берндтссон ², <http://orcid.org/0000-0003-1473-0138>

Марат Г. Калишев ¹, <http://orcid.org/0000-0002-6693-8646>

¹ Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Тамақтану гигиенасы, жалпы гигиена және экология кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² Лунд университеті, Су ресурстар инженериясы кафедрасы және Таяу Шығыс зерттеулері отралығы, Лунд қ., Швеция.

Кіріспе. Ауыз су сапасы дамушы елдердің аса маңызды мәселесі болып табылады, өйткені тұрғындардың жартысы сумен қамтамасыздандырумен және санитариямен байланысты сырқаттардың біреуіне немесе бірнешеуіне шалдыққан.

Мақсаты сумен байланысты сырқаттардың дамушы елдердегі талқандаушы ауыртпалығын меңгеруге арналған әдебиет көздерін шолу.

Әдістері. Шетелдік және отандық зерттеушілер жұмыстары нәтижелерінің жарияланымдары талданды. Әдебиет көздерін іздеу PubMed, Scopus, GoogleScholar және eLibrary мәліметтер базасында жүргізілді. Мақаланың талдау материалы ретінде 166 әдебиеттен 77 іріктелді. Зерттеу тереңдігі 1972 жылдан 2016 жылға дейін.

Шолуға жарияланымды енгізу критерийлері: ашық жағдайда толық мәтіні қол жетімді және статистикалық нақтыланған нәтижелері бар орыс және ағылшын тілдеріндегі жарияланымдар.

Алып тастау критерийлері: баяндамалардың тұжырымдары, газеттегі жарияланымдар, жеке хабарлар.

Нәтижелері. Әдебиет талдау көрсеткендей, асқазан-ішек инфекциялары, ішек гельминтоздары, протозойлы инфекциялар және ағзаға канцерогенді және мутагенді қосылыстардың әсер ету қаупі, көбінесе, сапасы нашар ауыз суды қолданумен байланысты.

Қорытынды. Сапалы ауыз сумен қамтамасыздандыру сумен байланысты сыртқаттар ауырпалығын қысқартуға, тұрғындардың өмір деңгейі мен сапасын көтеруге елеулі әсер етеді. Сырқат жағдайларының бірталайын, әсіресе дамушы елдерде, қауіпсіз сумен қамтамасыздандыруға жақсы қолжетімділік, адекватты санитарлық-техникалық құралдар және жақсы гигиеналық тәжірибе арқылы алдын алуға болады.

Негізгі сөздер: ауыз су, диарея, протозойлы инфекциялар, ішек гельминтоздары, химиялық заттар

Библиографическая ссылка:

Омарова А.О., Тусупова К.М., Берндтссон Р., Калишев М.Г. Бремя болезней, связанных с водой, в развивающихся странах. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 95-109.

Omarova A.O., Tussupova K.M., Berndtsson R., Kalishev M.G. Burden of water-related diseases in developing countries. Review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 95-109.

Омарова А.О., Тусупова К.М., Берндтссон Р., Калишев М.Г. Сумен байланысты сырқаттардың дамушы елдердегі ауыртпалығы. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 3. Б. 95-109.

Introduction

The quality of drinking water is a serious problem in developing countries, where half the population is exposed to one or more diseases associated with water and sanitation [1,7,36,60]. In developing countries about 400 children per hour die from diseases that are transmitted by water [36]. The sources of drinking water pollution are agricultural chemicals, inappropriate operation of sewerage system, improper storage and disposal of domestic waste, spillage of industrial materials and natural substances [4,36].

The objective was a review of literature that deals with study of devastating burden of water-related diseases in developing countries.

Methods

The publications of findings of both foreign and domestic researchers were analyzed. Literature sources were searched in the PubMed, Scopus, GoogleScholar и eLibrary databases. Out of 166 literature sources, 77 were selected as the analytical material of the article. The depth of the search was from 1972 to 2016.

Criteria for the inclusion of publications in this review are the following: publications in Russian and English languages that are in open full-text access and bear statistically verified conclusions.

Exclusion criteria are as follows: summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results and Discussion

1. Classification of Water-Related Diseases. Water-Related Infectious Diseases.

All over the world about 2.4 million deaths (4.2% of all deaths) [52] could have been prevented with a good and reliable sanitation and drinking water. Diarrhea is the cause of 3.3 million deaths per year, basically among children under five (and nearly a billion cases of diarrhea each year); about one-third of people in developing countries are infected with intestinal worms; 6-9 million people suffer from blindness after trachoma; 200 million people are infected with schistosoma [56].

Frequent bouts of diarrhea and intestinal parasitosis are important causes of malnutrition, which makes children more susceptible to other diseases. For example, when malnourished children recover from a diarrhea episode, they are susceptible to pneumonia. 26% of all cases of childhood pneumonia can be associated with susceptibility induced by diarrhea [63]. Similarly, 7% of the HSW-associated disease burden is directly related to malnutrition, and 29% accounts for diseases that are malnutrition consequences [20,57].

Lack of access to safe drinking water is also associated with several non-diarrheal diseases [42]. Chronic or acute influence of many organic and inorganic chemicals adversely affects the

consumers' health. The consequences vary from acute nausea, vomiting or skin rash to cancer and fetal abnormalities [8,11,42].

The first attempt to simplify the connection between water and public health in developing countries was made by David Bradley [27,72], who developed a classification of water-related diseases:

1. **Waterborne diseases** occur when people ingest water contaminated with faecal matter. Cholera and typhoid fever are classic examples of the waterborne diseases. It takes only a few microorganisms with high infectivity to cause severe diarrhea. Shigellosis, hepatitis A, amoebic dysentery and other gastrointestinal diseases can also be transmitted by water.

2. **Water-washed diseases** are due to the lack of quality water for washing, bathing and cleaning. Pathogenic organisms are transmitted from human to human or upon contact with contaminated surfaces. Under such conditions, there can be skin and eye infections, as well as diarrheal diseases. Bacteria, viruses, protozoa and helminths are transmitted through water.

3. **Water-based diseases** are caused by parasites, particularly helminths of various kinds, which spend a part of their life cycle in the different hosts. They spend one cycle of development in water shellfish, the other, as adult parasites, in the body of the host – an animal or a human. Since a favorite inhabitation for parasites is stagnant surface water, e.g. reservoirs, human activities significantly affect the occurrence of the diseases, such as dracunculiasis and schistosomiasis.

4. **Water-related insect vector routes diseases** are caused by stings of insects that breed in water. Transmitting insects, such as mosquitoes, carry malaria, chikungunya and other diseases.

However, as noted by a number of authors [33,41,47,62], there are some shortcomings in the classification, as follows:

- The classification has no chemically-mediated diseases, such as poisoning with arsenic and fluoride, which have a serious impact in some parts of the world [33,47].

- The classification does not consider that the need to collect and transport water affects the health of many people in the world. For example, a lot of children and women in developing

countries have to carry heavy water containers for long distances every day. There have been no systematic studies on how this affects the locomotor apparatus [41].

- Long walks to collect water may also increase the spread of some other communicable diseases [62].

- Unpleasant tastes or odors of delivered water (e.g., arising from chlorination or iron content in the ground water), which is microbiologically safe, can serve as a deterrent to the use of safe sources, and therefore expose the users to the health risks associated with unprotected water sources [41].

According to the World Health Organization [6,28], water contains 13 thousand potentially toxic elements. Over the past few decades, the problem of contamination of water sources, such as lakes, rivers and ground water, has become very acute [10]. Harmful substances can accumulate in the body causing a variety of diseases up to malignant neoplasms [6,28,44,74,75,76].

Osman A. Dar and Mishal S. Khan [32] propose to amend the Bradley's classification by adding neoplasms caused by high concentrations of arsenic in drinking water and fluorosis caused by intake of water with a toxic dose of fluoride into the category "waterborne diseases".

Access to clean water is essential for the individual and public health, especially in reducing the burden of infectious gastrointestinal diseases [2,52].

According to the WHO [37], infectious diseases caused by pathogenic bacteria, viruses and protozoa or parasites are the most widespread, and they make a principal risk factor for the public health associated with drinking water. Ten major diseases transmitted through water are responsible for more than 28 billion cases of disease in developing countries each year. Gastrointestinal diseases among them have the highest mortality rates [36].

In addition, the main reason of growth retardation for millions of children in developing countries is poor nutrition as a result of frequent bouts of diarrhea. Repeated bouts of diarrhea inhibit the body's ability to assimilate food for a longer period than the actual duration of diarrhea. Thus, children who had diarrheal diseases are at risk of stunting from malnutrition [36].

One of the studies of diarrheal diseases in rural areas of Bolivia reports that only 30% of respondents associate diarrhea with dirty water, and that many people view diarrhea as a normal phenomenon at an early age [58]. This lack of knowledge about the possible cause-and-effect relationships and casual views of diarrhea in children are common in developing countries [36].

On the average, the minimum infectious dose (the smallest amount of ingested pathogens required to cause a disease) for healthy adult varies widely depending on different kinds of microorganisms. This dose ranges from several organisms for *Salmonella Typhi*, several hundred organisms for *Shigella Flexneri*, several million cells for *Salmonella Enterica* and up to one hundred million cells for *Vibrio Cholerae*. The minimum infectious dose also varies depending on the age, state of health, nutrition and immunological status of the person [36].

Over a year diarrhea kills more small children than the so-called 'big three' (HIV/AIDS, tuberculosis and malaria taken together) [25]. The key to its control is hygiene, sanitation and water [20]. 90% of all deaths from diarrhea diseases accrue to children under five, and 15 developing countries account for 73% of them [57].

Contamination of tap water remains a serious problem of health system in Turkey throughout the history of the country's existence. After contamination of drinking water by sewage in the Turkish cities for 2005 – 2008, 17,000 people were hospitalized due to acute intestinal infections [24].

2. Water-Related Parasite Invasion.

Good sanitation can prevent not only endemic diarrhea but parasitic diseases transmitted through water by protozoa, intestinal helminth infestations, as well as many other globally important diseases [20].

In the period of infancy parasitic diseases may result in immune system imbalance [23]. Helminthiasis have an adverse effect on the nutritional status of infected individuals with subsequent impact on the growth process in young children and cause anemia, especially in pregnant women [49,68]. Helminthiasis also reduce the effectiveness of some vaccines, e.g. against tuberculosis, HIV and malaria [6,50].

WHO expert judgment shows that helminth infections have the third highest number of

patients in the world, and malaria is the fourth among the most important infectious and parasitic diseases: 1.4 billion and 600 million patients respectively. For comparison, the annual number of patients with influenza and other acute respiratory infections in the world is 395 million (the sixth place) [35]. Based on the damage for human health, intestinal helminth infections are included in the four leading causes of all diseases and injuries [5,12].

Adult helminths live in the gastrointestinal tract where they reproduce sexually. Their eggs are ejected from the infected host with faeces, and in such a way they are passed to other people, mainly, when defecating in the open air. Replacement of the open defecation for a good sanitation can reduce this transmission path completely, but the majority of modern helminth control programmes is based on drug treatment, the intake of which must be periodically repeated in the absence of sanitation [17,39].

Up to 10% of population in developing countries is infected with helminths, a large percentage of which is caused by ascarid. Severe forms of ascariasis are responsible for 60,000 deaths per year, mostly in children [48]. To a large extent, this is a disease of people exposed to raw wastewater or food products grown on it. Eighty-five thousand hectares in the Meskital valley in central Mexico is a classic example of using raw wastewater for irrigation of crops, which leads to a considerable increase in the incidence of diarrhea and ascariasis [18,29].

Worldwide, about 190 million people are infected with schistosomes, which can lead to chronic exhaustion, hematuria, dysplasia, urocyt diseases and colorectal cancer, as well as a significant malfunction in organs [39]. Adult schistosomes live in the portal vein, where they pass their eggs into the environment through the urine (*Schistosoma haematobium*) or faeces (other human schistosomiasis). After completing a part of their life cycle in aquatic snails, where they reproduce asexually, cercariae are discharged into the water, where they come into contact and infect humans through the skin. Thus, measures to improve sanitation and water are essential to any long-term control and elimination of Schistosomiasis [17].

Trachoma is an endemic disease in many poor countries of the world. It is due to a clamidiosis

bacterium and is a leading cause of blindness in the world [59]. Trachoma control is conducted mainly on the basis of antibiotics, despite the existence of a management strategy SAFE (surgery, antibiotics, face washing and environmental protection measures, namely the strengthening of sanitation) [30,54]. However, in recent times a cluster randomized trial in Ghana [34] found that the provision of toilets reduced a significant number of flies *Musca Sorbens* (a vector for trachoma) and decreased the incidence of trachoma by 30%, thus confirming the role of improved sanitation in the control of trachoma.

For nearly a hundred years, between the past century and 2004, around the world it has been reported 325 protozoal parasitic outbreaks transmitted by water, whereas during a much shorter period of time, between 2004 and 2010, there were 199 reports of such outbreaks. [46]. Such essential difference in the number of reported outbreaks is caused by significant improvement in data reporting and establishment of surveillance systems in the developed countries. The highest prevalence of parasitic protozoa infections are known to occur in developing countries because of low sanitation and hygiene standards [19].

The etiologic agent in the reported outbreaks was *Cryptosporidium* spp. in 60.3% (120) of cases, *Giardia lamblia* in 35.1% (70) and other protozoa in 4.5% (9). Four outbreaks (2%) were caused by *T. gondii*, and three ones (1.5%) by *C. cayetanensis*. During two outbreaks (1%), *Acanthamoeba* was identified as the causative agent [38].

An overview of food-borne diseases and deaths made in the United States of America shows that 2.5 million diseases (7%) were caused by parasites (300,000 by *Cryptosporidium parvum*; 2,000,000 by *Giardia lamblia*; 225,000 by *Toxoplasma* and 52 by *Trichinella spiralis*) [53,70].

For 12 years, 39 documented outbreaks of waterborne cryptosporidiosis have occurred in the USA, Canada, UK, and Japan [61]. Activities related to livestock-breeding, in particular, the spread of faecal, as well as deposition and wash-out from contaminated pastures, have been proposed as the cause of many of these outbreaks [43,66-67].

Developments in the molecular genetic analyze of water-borne protozoan parasites including the determination of the identity of species and subtypes will help to understand their contribution to the environmental pollution. Significant research in this area is ongoing, and several methods of genotyping have been designed for *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Microsporidia* spp. and *Toxoplasma* [16,40,51,55,69].

Spores of *Microsporidia* are persistent in the environment and remain infectious from a few days to a few weeks outside the host [64-65,71]. Their small size (5 ± 1 μ m) makes them difficult to remove using conventional filtration methods. It is also feared that they may have improved resistance to chlorine disinfection [70,73].

Two toxoplasmosis outbreaks associated with the consumption of water contaminated by oocysts were well documented [21,26]. The first outbreak occurred in the British army in Panama. Epidemiological data showed that the most likely means of transmission had been contaminated brook water. The second outbreak occurred in British Columbia, Canada, in 1995: 110 acute infections, 55 cases of which were related to infection of non-pregnant women, were determined. Forty-two cases included pregnant women and eleven ones were associated with children [26,70].

The latest advances in immunology and molecular biology allowed more sensitive and specific rapid tests that could replace the existing methods [70].

Among 1377 refugees and asylum seekers arrived in Sweden, intestinal parasites were more often identified in refugees from Southeast Asia, Africa and Latin America (infection rates of 48%, 43% and 42% respectively) than in those who had come from the Eastern Europe (22%) and Middle East (32%) [22,31].

The need to provide pure water and basic sanitation to everyone is a priority for the environmental health in Latin America because of the high rates of diarrheal and other water-borne diseases [31].

In the estimation of specialists, the annual number of people falling ill with parasitic diseases in Russia exceeds 20 million and tends to increase [9,13]. Thus, according to the number of

patients, parasitic diseases in Russia are second only to acute respiratory infections [12].

Investigations carried out in Medical Parasitology and Tropical Medicine named after E.I. Martynovskii [12] showed that water in open reservoirs near water intakes often contained lamblia cysts. This pathogen is also found in the tap water. Outbreaks of giardiasis associated with poor quality of tap water are regularly registered in the USA and other developed countries where the necessary investigations are conducted. In Russia, the only interpreted giardiasis outbreak has been registered in the city of Perm [12].

3. General concept of Non-Communicable Diseases Associated with Water.

Inorganic contaminants in drinking water, which are the causes of diseases, include arsenic, copper, fluorine, lead and nitrates. Organic compounds sparking concern include pesticides, chlordane, phenol and trihalomethanes [3,69].

Evaluation of possible links between drinking water and malignant neoplasms means identifying chemicals that are found in the water in concentrations sufficient to represent a significant risk of cancer [28].

Some chemical matters such as arsenic, asbestos, radon, agricultural chemicals and hazardous waste are of the greatest interest to researchers of environmental risk of tumors [14-15,44]. Epidemiological studies in Taiwan [75-76] assumed that arsenic in drinking water posed a significant risk of canceration in liver, lungs, bladder, kidneys, pancreas [76], gullet [75], rectum [77] and breast [74]. Although the toxicological studies do not provide an unequivocal evidence of carcinogenicity of the given element, other epidemiological studies [44-45] also confirm the results of the Taiwan ones. Estimates of the risk of malignancy [45] show that the average arsenic level of 2.5 mg/l in drinking water in the United States is responsible for about 3,000 cases of cancer per year.

Lead: concerns about the potential impact of dissolved lead on the health led to significant efforts to reduce its concentrations in drinking water. Elevated lead levels are found in nature only in a few areas, such as the Debet River basin in Armenia. The usual sources of lead contamination are pipes used in plumbing, and their replacement is the only long-term strategy.

Reduced water capacity of dissolving lead can be achieved by dosing orthophosphate or adjusting the pH from acid to alkaline, or both [13].

Arsenic is a known human carcinogen that causes various types of cancer diseases. In the estimation of specialists, in the south-eastern part of Hungary and along the border with Romania, 400,000 people were affected by this element in concentrations exceeding WHO standards in 1981 [35]. At the present time, in the areas with no alternative source for the removal of arsenic from drinking water, a chemical precipitation technology is used. In 1995, it was estimated that the number of people exposed to arsenic in Romania and south-eastern Hungary was reduced to 20,000 people [64]. High concentration of arsenic in the drinking water is an acute problem for Turkey [71].

Fluoride: excess concentration of fluoride in drinking water is the cause of fluorosis. Although the exact prevalence of the disease is unknown, according to WHO estimates, fluorosis affects millions of people worldwide. According to WHO guidelines, in most countries the concentration of fluoride is less than 1.5 mg/l. However, in Estonia 25%-35% of drinking water samples that have been analyzed since 1988 exceeded the standard, and 0.7% of population were subjected to high concentrations of this element [64]. In Sweden, where fluoride occurs naturally, according to experts, 2.4% of population is exposed to concentrations above the standard [64]. 35% of population in Moldova is also exposed to high concentrations of fluoride [64]. In India, 62 million people in 17 of the 32 states suffer from dental, skeletal and/or non-skeletal fluorosis [18].

Nitrates (and nitrite): a lot of European countries report the high concentrations of nitrates in drinking water. Nitrate can be reduced to nitrites in the body and may cause juvenile methemoglobinemia. Only a few countries keep records of the disease, and the majority of reported cases are associated with well water, which often comes from shallow wells affected by agricultural activities. Indicators of the reported cases of methemoglobinemia per 100,000 people is 0.26 in Hungary, 0.56 in Slovakia, 0.74 in Romania and 1.26 in Albania [64]. It is estimated that one third of the European population is exposed to nitrates in concentrations above the WHO standard.

Conclusion

Review sources revealed that gastrointestinal diseases, intestinal helminth infestations and protozoan infections as well as the risk of carcinogenic and mutagenic effects on the human body are to a great extent attributed to poor-quality water consumption.

In the literature the pathogenic water pollutants have been given more attention than the chemical ones. The classification of water-related diseases traditionally focuses on diseases caused by infectious microorganisms. However ingestion of toxic chemicals from contaminated water sources is becoming more and more recognized as a source of morbidity and mortality of population in recent decades. These diseases can also be classified as water-related ones.

Based on the above, high-quality water supply exerts a considerable impact on reduction of water-related diseases and rise in the living standards of population. A significant number of cases can be prevented with a better access to safe water supply, adequate sanitation facilities and better hygienic practices, especially in the developing countries.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions: Alua O. Omarova planned the study, performed the review, and wrote the first version of the paper; Kamshat M. Tussupova, Ronny Berndtsson and Marat G. Kalishev contributed in an equal manner to the paper by adding comments and writing parts of the final paper.

Литература:

1. Борзунова Е.А., Кузьмин С.В., Акрамов Р.Л., Киямова Е.Л. Оценка влияния качества воды на здоровье населения // Гигиена и санитария. 2007. №3. С. 32-34.
2. Васильева М.В., Натарова А.А., Мелихова Е.П. Гигиеническое значение питьевой воды в жизнедеятельности человека // Символ науки. 2016. №3. С. 180-181.
3. Горбачев А.Л., Добродеева Л.К., Теддер Ю.Р., Шацова Е.Н. Биогеохимическая характеристика северных регионов. Микроэлементный статус населения архангельской области и прогноз развития эндемических заболеваний // Экология человека. 2007. №1. С. 4-11.
4. Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х., Вавашкин К.В. Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состояние здоровья населения // Химия и экология. 2012. №3. С. 48-53.
5. Инвестиции в здравоохранение. Отчет о мировом развитии. Вашингтон: Всемирный банк, 1993. 240 с.
6. Ключников Д.А. Оценка риска для здоровья населения при употреблении питьевой воды // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Экология и защита окружающей среды», Минск, 19 – 20 марта, 2014. С. 135-137.
7. Коваленко Л.М., Рыспаева А.Б., Александрова А.И. Водообеспечение населения Карагандинской области в рамках программы «Питьевая вода» // Медицина и экология. 2011. № 3. С. 15-19.
8. Кутлыева А.Г. Влияние минерального состава питьевой воды на состояние здоровья человека // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Современная наука: теоретический и практический взгляд», 28 ноября, 2015. С. 34-37.
9. Онищенко Г.Г. О мерах по усилению профилактики паразитарных болезней в России // Медицинская паразитология. 2003. №3. С. 3-7.
10. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году // Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011. 431 с.
11. Сангаджиев М.М., Онкаев В.А. Вода Калмыкии – экология и современное состояние // Вестник Калмыцкого университета. 2012. №3. С. 18-25.
12. Сергеев В.П. Паразитарные болезни сегодня и завтра // Паразитарные болезни. 2005. №1. С. 13-16.
13. Сергеев В.П. Регистрируемая и истинная распространенность паразитарных болезней // Медицинская паразитология. 1992. №2. С. 3-5.
14. Турбинский В.В., Маслюк А.И. Риск для здоровья населения химического состава питьевой воды // Гигиена и санитария. 2011. №2. С. 23-27.

15. Унгурияну Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2012. №1. С. 19-24.
16. Adam R.D. The Giardia lamblia genome // International Journal for Parasitology. 2000. No.30. P.475-484.
17. Albonico M., Montresor A., Crompton D.W.T., Savioli L. Intervention for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community // Trends in Parasitology. 2006. No.61. P. 311-348.
18. Ashbolt N.J. Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions // Toxicology. 2004. No.198. P. 229-238.
19. Baldursson S., Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks – An update 2004 – 2010 // Water Research. 2011. No.45. P. 6603-6614.
20. Bartram J., Cairncross S. Hygiene, Sanitation, and Water: Forgotten Foundations of Health // PLOS Medicine. 2010. No.7(11). e1000367.
21. Benenson M.W., Takafuji E.T., Lemon S.M., Greenup R.L., Sulzer A.J. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with the ingestion of contaminated water // New England Journal of Medicine. 1982. No. 307. P. 666-669.
22. Benzeguir A.K., Capraru T., Aust-Kettis A., Bjorkman A. High frequency of gastrointestinal parasites in refugees and asylum seekers upon arrival in Sweden // Scandinavian journal of infectious diseases. 1999. No.31(1). P. 79-82.
23. Berkman D.S., Lescano A.G., Gilman R.H., Lopez S.L., Black M.M. Effects of stunting, diarrheal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow up study // Lancet. 2002. No.359. P. 564-571.
24. Bilgic A. Measuring willingness to pay to improve municipal water in southeast Anatolia, Turkey // Water Resources Research. 2010. No.46. W12545, doi: 10.1029/2009WR009010.
25. Boschi-Pinto C., Velebit L., Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries // Bull World Health Organ. 2008. No.86. P. 710-717.
26. Bowie W.R., King A.E., Werker D.H., Isaac-Renton J.L., Bell A., Eng S.B., Marion S.A. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water // Lancet. 1997. No.350. P. 173-177.
27. Cairncross S., Valdmanis V. Water Supply, Sanitation, and Hygiene Promotion. Disease Control Priorities in Developing Countries. Chapter 41. Oxford University Press, 2006.
28. Calcium and Magnesium in Drinking Water: Public Health Significance. Geneva: World Health Organization, 2009.
29. Cifuentes E., Blumenthal U., Ruizpalacios G., Bennett S., Quigley M., Peasey A., Toerozlvarez H. Health problems related to irrigation with wastewater in Mexico // Salud Publica de Mexico. 1993. No.35(6). P. 614-619.
30. Cook J.A. Eliminating blinding trachoma // The New England Journal of Medicine. 2008. No.358. P. 1777-1799.
31. Cotruva J.A., Durfour A., Rees G., Bartram J., Carr R., Cliver D.O., Craun G.F., Fayer R., Gannon V.P.J. Waterborne zoonoses: identification causes and control. World Health Organisation, IWA Publishing, 2004.
32. Dar O.A., Khan M.S. Millennium development goals and the water target: details, definitions and debate // Tropical Medicine and International Health. 2011. No.16(5). P. 540-544.
33. Edmunds W.M., Smedley P.L. Fluoride in natural waters. In: Essentials of medical geology: the impacts of natural environment on public health. London: Elsevier Academic Press, 2005. P. 301-329.
34. Emerson P.M., Lindsay S.W., Alexander N., Bah M., Dibba S.M., Faal H.B., Lowe K.O., McAdaam K.P., Ratcliffe A.A., Walraven G.E., Bailey R.L. Role of flies and provision of latrines in trachoma control: cluster-randomised controlled trial // Lancet. 2004. No.363. P. 1093-1098.
35. Fighting disease, fostering development. The World Health Report. Geneva: World Health Organization, 1996.137 p.
36. Gadgil A. Drinking water in developing countries // Annual Review of Energy and the Environment. 1998. No.23. P. 253-286.
37. Guidelines for drinking water quality: recommendations. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1993. P. 41-42.
38. Hakim S., Gan C., Malkit K., Azian M., Chong C., Shaari N., Zainuddin W., Chin C., Sara Y., Lye M. Parasitic infections among Orang Asli (Aborigine) in the Cameron Highlands, Malaysia //

Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2007. No.38. P. 415-419.

39. Hotez P.J., Bundy D.A.P., Beegle K., Brooker S., Drake L., de Silva N., Montresor A., Engels D., Jukes M., Chitsulo L., Chow J., Laxminarayan R., Michaud C., Bethony J., Correa-Oliveira R., Shuhua X., Fenwick A., Savioli L. Helminth infections: soil-transmitted helminth infections and schistosomiasis. Disease control priorities in developing countries, 2nd edition. Washington, D.C.: World Bank, 2006. P. 467-482.

40. Howe D.K., Honore S., Derouin F., Sibley L.D. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis // *Journal of Clinical Microbiology*. 1997. No.35. P. 1411-1414.

41. Hunter P.R., MacDonald A.M., Carter R.C. Water Supply and Health // *PLOS Medicine*. 2010. No.7(11). e1000361. doi:10.1371/journal.pmed.1000361.

42. Hunter P.R. Waterborne disease: epidemiology and ecology. Chichester: Wiley, 1997. 372 p.

43. Jakubowski W., Boutros S., Faber W., Fayer R., Ghiorse W., LeChevallier M., Rose J., Schaub S., Singh A., Stewart M. Environmental methods for *Cryptosporidium* // *Journal of the American Water Works Association*. 1996. No.87(9). P. 107-121.

44. Janna H., Abbas M.D., Mojid M.H. Demineralized Drinking Water in Local Reverse Osmosis Water Treatment Stations and the Potential Effect on Human Health // *Journal of Geoscience and Environment Protection*. 2016. No.4. P. 104-110.

45. Jonathan E.M., Rose H.G. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water // *International Journal of Dermatology*. 2016. doi:10.1111/ijd.13318.

46. Karanis P., Kourenti C., Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt // *Journal of Water and Health*. 2007. No.5. P. 1-38.

47. Karim M.M. Arsenic in groundwater and health problems in Bangladesh // *Water Research*. 2000. No.34. P. 304-310.

48. Kindhauser M.K. Communicable Diseases 2002: Global defence against the

infectious disease threat. Geneva: World Health Organization, 2003.

49. Li J.W., Xin Z.T., Wang X.W., Zheng J.L., Chao F.H. Mechanisms of inactivation of hepatitis A virus by chlorine // *Applied and Environmental Microbiology*. 2002. No.68(10). P. 4951-4955.

50. Markus M.B. Helminthiasis: new medical significance // *Trends in Parasitology*. 2002. No.18. P. 205.

51. Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms // *International Journal for Parasitology*. 2000. No.30. P. 795-804.

52. Mc Kee M., Balabanova D., Akingbade K., Pomerleau J., Stickley A., Rose R., Haerpfer C. Access to water in the countries of the former Soviet Union // *Public Health*. 2006. No.120. P. 364-372.

53. Mead P.S., Slutsker L., Dietz V., Mc Caig L.F., Bresee J.S., Shapiro C., Griffin P.M., Tauxe R.V. Food-related illness and death in the United States // *Emerging Infectious Diseases*. 1999. No.5. P. 607-625.

54. Melese M., Alemayehu W., Lakew T., Yi I., House J., Chidambaram J.D., Zhou Z., Cevallos V., Ray K., Hong K.C., Porco T.C., Phan I., Zaidi A., Gaynor B.D., Whitcher J.P., Lietman T.M. Comparison of annual and biannual mass antibiotic administration for elimination of infectious trachoma // *The Journal of the American Medical Association*. 2008. No.299. P. 778-784.

55. Orlandi P.A., Lampel K.A. Extraction free, filter based template preparation for rapid and sensitive PCR detection of pathogenic protozoa // *Journal of Clinical Microbiology*. 2000. No.38. P. 2271-2277.

56. Parry-Jones S., Kolsky P., Smith L., Cairncross S. Some global statistics for water and sanitation related diseases. WEDC: Loughborough University, UK, 2005.

57. Pruss-Ustun A., Bos R., Gore F., Bartram J. Safer water, better health: costs, benefits and sustainability of interventions to protect and promote health. Geneva: World Health Organization, 2008. 60 p.

58. Quick R. A new strategy for waterborne disease prevention. 23rd WEDC Conference. Durban, South Africa, 1997.

59. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P., Mariotti S.P. Global data on visual impairment in

the year 2002 // *Bull World Health Organ.* 2004. No.82(11). P. 844-851.

60. Rosado M.A., Cunha-E-SA M.A., Ducla-Soares M.M., Nunes L.C. Combining averting behavior and contingent valuation data: An application to drinking water treatment in Brazil // *Environment and Development Economics.* 2006. No.11: 729-746.

61. Rose J.B. Environmental ecology of *Cryptosporidium* and public health implications // *Annual Review of Public Health.* 1997. No.18. P. 135-161.

62. Santaniello-Newton A., Hunter P.R. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in northern Uganda // *Epidemiology and Infection.* 2000. No.124. P. 75-81.

63. Schmidt W.P., Cairncross S., Barreto M.L., Clasen T., Genser B. Recent diarrheal illness and risk of lower respiratory infections in children under the age of 5 years // *International Journal of Epidemiology.* 2009. No.38(3). P. 766-772.

64. Shadduck J.A. Human microsporidiosis and AIDS // *Reviews of Infectious Diseases.* 1989. No.11. P. 203-207.

65. Shadduck J.A., Polley M.B. Some factors influencing the in vitro infectivity and replication of *Encephalitozoon cuniculi* // *Journal of Protozoology.* 1978. No.25. P. 491-496.

66. Smith H.V. Detection of parasites in the environment // *Parasitology.* 1998. No.117. P. S113-S141.

67. Smith H.V., Rose J.B. Waterborne cryptosporidiosis: current status // *Parasitology Today.* 1998. No.14. P. 14-22.

68. Stanwell-Smith R., Andersson Y., Levy D.A. National surveillance systems. In: *Drinking Water and Infectious Diseases Establishing the Links.* London: CRC Press, 2003.

69. Suliaman I.M., Xiao L., Lal A. Evaluation of *Cryptosporidium parvum* genotyping techniques // *Applied and Environmental Microbiology.* 1999. No.65. P. 4431-4435.

70. Slifko T.R., Smith H.V., Rose J.B. Emerging parasite zoonoses associated with water and food // *International Journal for Parasitology.* 2000. No.30. P. 1379-1393.

71. Waller T. Sensitivity of *Encephalitozoon cuniculi* to various temperatures, disinfectants and drugs // *Lab Animal.* 1979. No.13. P. 227-230.

72. White G., Bradley D., White A. *Drawers of Water: Domestic Water Use in East Africa.* Chicago: University of Chicago Press, 1972.

73. Wolk D.M., Johnson C.H., Rice E.W., Marshall M.M., Grahn K.F., Plummer C.B., Sterling C.R. A spore counting method and cell culture model for chlorine disinfection studies of *Encephalitozoon syn. Septata intestinalis* // *Applied and Environmental Microbiology.* 2000. No.66. P. 1266-1273.

74. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Hsu T.Y., Cheng M.F., Wu T.N. Calcium and Magnesium in Drinking Water and the Risk of Death from Breast Cancer // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2000. No.60. P. 231-241.

75. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Tsai S.S., Hung C.F., Lin M.C. Esophageal Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water // *Environmental Research.* 1999. No.81. P. 302-308.

76. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Tsai S.S., Hung C.F., Tseng Y.T. Pancreatic Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 1999. No.56. P. 361-369.

77. Yang C.Y., Tsai S.S., Lai T.C., Hung C.F., Chiu H.F. Rectal Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water // *Environmental Research.* 1999. No.80. P. 311-316.

References:

1. Borzunova E.A., Kuzmin S.V., Akramov R.L., Kiyamova E.L. Otsenka vliyaniya kachestva vody na zdorovye naseleniya [Assessment of the impact of water quality on public health]. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2007. No.3. P. 32-34. [in Russian]

2. Vasilyeva M.V., Natarova A.A., Melikhova Y.P. Gigiyenicheskoye znachenie pityevoy vody v zhiznedeyatel'nosti cheloveka [Hygienic significance of drinking water in human life]. *Simvol nauki* [Symbol of Science]. 2016. No.3. P. 180-181. [in Russian]

3. Gorbachev A.L., Dobrodeyeva L.K., Tedder Y.R., Shatsova Y.N. *Biogeokhimitskaya kharakteristika severnykh regionov. Mikroelementnyy status naseleniya arkhangel'skoy oblasti i prognoz razvitiya*

endemicheskikh zabolevaniy [Biogeochemical characteristics of the northern regions. Microelement status of the population of the Arkhangelsk region and the forecast of development of endemic diseases]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2007. No.1. P. 4-11. [in Russian]

4. Ivanov A.V., Tafeyeva Ye.A., Davletova N.Kh., Vavashkin K.V. Sovremennye predstavleniya o vliyaniy kachestva pityevoy vody na sostoyaniye zdorovya naseleniya [Modern ideas about the impact of drinking water quality on public health]. *Khimiya i ekologiya* [Chemistry and Ecology]. 2012. No.3. P. 48-53. [in Russian]

5. *Investitsii v zdavoookhraneniye* [Investments in health care]. *Otchet o mirovom razvitiy* [World Development Report]: Washington, *Vsemirnyy Bank* [The World Bank], 1993. P. 240. [in Russian]

6. Klyuchnikov D.A. Otsenka riska dlya zdorovya naseleniya pri upotreblenii pityevoy vody [Assessment of the risk of drinking water use to public health. *Sbornik tezisov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Ekologiya i zashchita okruzhayushchey sredy»* [Collection of Abstracts of the International Research and Practice Conference “Ecology and Environmental Protection”], Minsk, 19 – 20th of March, 2014. P. 135-137. [in Russian]

7. Kovalenko L.M., Ryspayeva A.B., Aleksandrova A.I. Vodoobespecheniye naseleniya Karagandinskoy oblasti v ramkakh programmy «Pityevaya voda» [Water supply of the population of the Karaganda region in the framework of “Drinking Water” Program]. *Meditsina i ekologiya*. [Medicine and ecology]. 2011. No. 3. P. 15-19. [in Russian]

8. Kutlyyeva A.G. *Vliyaniye mineralnogo sostava pityevoy vody na sostoyaniye zdorovya cheloveka* [Health effect of the mineral composition of drinking water] // *Sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennaya nauka: teoreticheskoy i prakticheskoy vzglyad»* [Collection of articles of the International Research and Practice Conference “Modern Science: Theoretical and Practical View”]. 28th November, 2015. P. 34-37. [in Russian]

9. Onishchenko G.G. O merakh po usileniyu profilaktiki parazitarnykh bolezney v Rossii [On

measures to strengthen the prevention of parasitic diseases in Russia]. *Meditsinskaya parazitologiya* [Medical parasitology]. 2003. No.3. P. 3-7. [in Russian]

10. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2010 godu [The sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2010]. *Gosudarstvennyy doklad. M.: Federalnyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebnadzora* [State report. M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance]. 2011. P. 431. [in Russian]

11. Sangadzhiev M.M., Onkayev V.A. Voda Kalmykii – ekologiya i sovremennoye sostoyaniye [Water of Kalmykia – ecology and current state]. *Vestnik Kalmytskogo universiteta* [Bulletin of Kalmyk University], 2012. No.3. P.18-25. [in Russian]

12. Sergeev V.P. Parazitarnyye bolezni segodnya i zavtra [Parasitic diseases today and tomorrow]. *Parazitarnyye bolezni* [Parasitic diseases]. 2005. No.1. P. 13-16. [in Russian]

13. Sergiyev V.P. Registriruyemaya i istinnaya rasprostranennost parazitarnykh bolezney [The registered and true prevalence of parasitic diseases]. *Meditsinskaya parazitologiya* [Medical parasitology]. 1992. No.2. P. 3-5. [in Russian]

14. Turbinskiy V.V., Maslyuk A.I. Risk dlya zdorovya naseleniya khimicheskogo sostava pityevoy vody [The health effect of chemical composition of drinking water. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2011. No.2 P. 23-27. [in Russian]

15. Unguryanu T.N., Novikov S.M. Rezultaty otsenki riska zdorovyu naseleniya Rossii pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv pityevoy vody (obzor literatury) [Results of an assessment of the health risk to the Russian population under the influence of drinking water chemicals (literature review)]. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2012. No.1. P. 19-24. [in Russian]

16. Adam R.D. The Giardia lamblia genome. *International Journal for Parasitology*. 2000. No.30. P.475-484.

17. Albonico M., Montresor A., Crompton D.W.T., Savioli L. Intervention for the control of soil-transmitted helminthiasis in the community. *Trends in Parasitology*. 2006. No.61. P. 311-348.

18. Ashbolt N.J.. Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology*. 2004. No.198. P. 229-238.
19. Baldursson S., Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks – An update 2004 – 2010. *Water Research*. 2011. No.45. P. 6603-6614.
20. Bartram J., Cairncross S. Hygiene, Sanitation, and Water: Forgotten Foundations of Health. *PLOS Medicine*. 2010. No.7(11). e1000367.
21. Benenson M.W., Takafuji E.T., Lemon S.M., Greenup R.L., Sulzer A.J. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with the ingestion of contaminated water. *New England Journal of Medicine*. 1982. No. 307. P. 666-669.
22. Benzeguir A.K., Capraru T., Aust-Kettis A., Bjorkman A. High frequency of gastrointestinal parasites in refugees and asylum seekers upon arrival in Sweden. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1999. No.31(1). P. 79-82.
23. Berkman D.S., Lescano A.G., Gilman R.H., Lopez S.L., Black M.M. Effects of stunting, diarrheal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow up study. *Lancet*. 2002. No.359. P. 564-571.
24. Bilgic, A. Measuring willingness to pay to improve municipal water in southeast Anatolia, Turkey. *Water Resources Research*. 2010. No.46. W12545, doi: 10.1029/2009WR009010.
25. Boschi-Pinto C., Velebit L., Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2008. No.86. P. 710-717.
26. Bowie W.R., King A.E., Werker D.H., Isaac-Renton J.L., Bell A., Eng S.B., Marion S.A. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet*. 1997. No.350. P. 173-177.
27. Cairncross S., Valdmanis V. Water Supply, Sanitation, and Hygiene Promotion. Disease Control Priorities in Developing Countries. Chapter 41. Oxford University Press, 2006.
28. *Calcium and Magnesium in Drinking Water: Public Health Significance*. Geneva: World Health Organization, 2009.
29. Cifuentes E., Blumenthal U., Ruizpalacios G., Bennett S., Quigley M., Peasey A., Toerozlvarez H. Health problems related to irrigation with wastewater in Mexico. *Salud Publica de Mexico*. 1993. No.35(6). P. 614-619.
30. Cook J.A. Eliminating blinding trachoma. *The New England Journal of Medicine*. 2008. No.358. P. 1777-1799.
31. Cotruva J.A., Durfour A., Rees G., Bartram J., Carr R., Cliver D.O., Craun G.F., Fayer R., Gannon V.P.J. *Waterborne zoonoses: identification causes and control*. World Health Organisation, IWA Publishing, 2004.
32. Dar O.A., Khan M.S. Millennium development goals and the water target: details, definitions and debate. *Tropical Medicine and International Health*. 2011. No.16(5). P. 540-544.
33. Edmunds W.M., Smedley P.L. Fluoride in natural waters. In: *Essentials of medical geology: the impacts of natural environment on public health*. London: Elsevier Academic Press, 2005. P. 301-329.
34. Emerson P.M., Lindsay S.W., Alexander N., Bah M., Dibba S.M., Faal H.B., Lowe K.O., McAdaam K.P., Ratcliffe A.A., Walraven G.E., Bailey R.L. Role of flies and provision of latrines in trachoma control: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2004. No.363. P. 1093-1098.
35. *Fighting disease, fostering development*. The World Health Report. Geneva: World Health Organization, 1996. 137 p.
36. Gadgil A. Drinking water in developing countries. *Annual Review of Energy and the Environment*. 1998. No.23. P. 253-286.
37. *Guidelines for drinking water quality: recommendations*. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1993. P. 41-42.
38. Hakim S., Gan C., Malkit K., Azian M., Chong C., Shaari N., Zainuddin W., Chin C., Sara Y., Lye M. Parasitic infections among Orang Asli (Aborigine) in the Cameron Highlands, Malaysia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2007. No.38. P. 415-419.
39. Hotez P.J., Bundy D.A.P., Beegle K., Brooker S., Drake L., de Silva N., Montresor A., Engels D., Jukes M., Chitsulo L., Chow J., Laxminarayan R., Michaud C., Bethony J., Correa-Oliveira R., Shuhua X., Fenwick A., Savioli L. *Helminth infections: soil-transmitted helminth infections and schistosomiasis. Disease control priorities in developing countries, 2nd edition*. Washington, D.C.: World Bank, 2006. P. 467-482.

40. Howe D.K., Honore S., Derouin F., Sibley L.D. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997. No.35. P. 1411-1414.
41. Hunter P.R., Mac Donald A.M., Carter R.C. Water Supply and Health. *PLOS Medicine*. 2010. No.7(11). e1000361. doi:10.1371/journal.pmed.1000361.
42. Hunter P.R. *Waterborne disease: epidemiology and ecology*. Chichester: Wiley, 1997. 372 p.
43. Jakubowski W., Boutros S., Faber W., Fayer R., Ghiorse W., LeChevallier M., Rose J., Schaub S., Singh A., Stewart M. Environmental methods for *Cryptosporidium*. *Journal of the American Water Works Association*. 1996. No.87(9). P. 107-121.
44. Janna H., Abbas M.D., Mojid M.H. Demineralized Drinking Water in Local Reverse Osmosis Water Treatment Stations and the Potential Effect on Human Health. *Journal of Geoscience and Environment Protection*. 2016. No.4. P. 104-110.
45. Jonathan E.M., Rose H.G. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *International Journal of Dermatology*. 2016. doi:10.1111/ijd.13318.
46. Karanis P., Kourenti C., Smith H. Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *Journal of Water and Health*. 2007. No.5. P. 1-38.
47. Karim M.M. Arsenic in groundwater and health problems in Bangladesh. *Water Research*. 2000. No.34. P. 304-310.
48. Kindhauser M.K. *Communicable Diseases 2002: Global defence against the infectious disease threat*. Geneva: World Health Organization, 2003.
49. Li J.W., Xin Z.T., Wang X.W., Zheng J.L., Chao F.H. Mechanisms of inactivation of hepatitis A virus by chlorine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002. No.68(10). P. 4951-4955.
50. Markus M.B. Helminthiasis: new medical significance. *Trends in Parasitology*. 2002. No.18. P. 205.
51. Mathis A. Microsporidia: emerging advances in understanding the basic biology of these unique organisms. *International Journal for Parasitology*. 2000. No.30. P. 795-804.
52. Mc Kee M., Balabanova D., Akingbade K., Pomerleau J., Stickley A., Rose R., Haerper C. Access to water in the countries of the former Soviet Union. *Public Health*. 2006. No.120. P. 364-372.
53. Mead P.S., Slutsker L., Dietz V., McCaig L.F., Bresee J.S., Shapiro C., Griffin P.M., Tauxe R.V. Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 1999. No.5. P. 607-625.
54. Melese M., Alemayehu W., Lakew T., Yi I., House J., Chidambaram J.D., Zhou Z., Cevallos V., Ray K., Hong K.C., Porco T.C., Phan I., Zaidi A., Gaynor B.D., Whitcher J.P., Lietman T.M. Comparison of annual and biannual mass antibiotic administration for elimination of infectious trachoma. *The Journal of the American Medical Association*. 2008. No.299. P. 778-784.
55. Orlandi P.A., Lampel K.A. Extraction free, filter based template preparation for rapid and sensitive PCR detection of pathogenic protozoa. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000. No.38. P. 2271-2277.
56. Parry-Jones S., Kolsky P, Smith L., Cairncross S. *Some global statistics for water and sanitation related diseases*. WEDC: Loughborough University, UK, 2005.
57. Pruss-Ustun A., Bos R., Gore F., Bartram J. *Safer water, better health: costs, benefits and sustainability of interventions to protect and promote health*. Geneva: World Health Organization, 2008. 60 p.
58. Quick R. *A new strategy for waterborne disease prevention. 23rd WEDC Conference*. Durban, South Africa, 1997.
59. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P., Mariotti S.P. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004. No.82(11). P. 844-851.
60. Rosado M.A., Cunha-E-SA M.A., Ducla-Soares M.M., Nunes L.C. Combining averting behavior and contingent valuation data: An application to drinking water treatment in Brazil. *Environment and Development Economics*. 2006. No.11: 729-746.
61. Rose J.B. Environmental ecology of *Cryptosporidium* and public health implications.

Annual Review of Public Health. 1997. No.18. P. 135-161.

62. Santaniello-Newton A., Hunter P.R. Management of an outbreak of meningococcal meningitis in a Sudanese refugee camp in northern Uganda. *Epidemiology and Infection*. 2000. No.124. P. 75-81.

63. Schmidt W.P., Cairncross S., Barreto M.L., Clasen T., Genser B. Recent diarrheal illness and risk of lower respiratory infections in children under the age of 5 years. *International Journal of Epidemiology*. 2009. No.38(3). P. 766-772.

64. Shadduck J.A. Human microsporidiosis and AIDS. *Reviews of Infectious Diseases*. 1989. No.11. P. 203-207.

65. Shadduck J.A., Polley M.B. Some factors influencing the in vitro infectivity and replication of *Encephalitozoon cuniculi*. *Journal of Protozoology*. 1978. No.25. P. 491-496.

66. Smith H.V. Detection of parasites in the environment. *Parasitology*. 1998. No.117. P. S113-S141.

67. Smith H.V., Rose J.B. Waterborne cryptosporidiosis: current status. *Parasitology Today*. 1998. No.14. P. 14-22.

68. Stanwell-Smith R., Andersson Y., Levy D.A. *National surveillance systems. In: Drinking Water and Infectious Diseases Establishing the Links*. London: CRC Press, 2003.

69. Suliaman I.M., Xiao L., Lal A. Evaluation of *Cryptosporidium parvum* genotyping techniques. *Applied and Environmental Microbiology*. 1999. No.65. P. 4431-4435.

70. Slifko T.R., Smith H.V., Rose J.B. Emerging parasite zoonoses associated with

water and food. *International Journal for Parasitology*. 2000. No.30. P. 1379-1393.

71. Waller T. Sensitivity of *Encephalitozoon cuniculi* to various temperatures, disinfectants and drugs. *Lab Animal*. 1979. No.13. P. 227-230.

72. White G., Bradley D., White A. *Drawers of Water: Domestic Water Use in East Africa*. Chicago: University of Chicago Press, 1972.

73. Wolk D.M., Johnson C.H., Rice E.W., Marshall M.M., Grahn K.F., Plummer C.B., Sterling C.R. A spore counting method and cell culture model for chlorine disinfection studies of *Encephalitozoon syn. Septata intestinalis*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2000. No.66. P. 1266-1273.

74. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Hsu T.Y., Cheng M.F., Wu T.N. Calcium and Magnesium in Drinking Water and the Risk of Death from Breast Cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2000. No.60. P. 231-241.

75. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Tsai S.S., Hung C.F., Lin M.C. Esophageal Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water. *Environmental Research*. 1999. No.81. P. 302-308.

76. Yang C.Y., Chiu H.F., Cheng M.F., Tsai S.S., Hung C.F., Tseng Y.T. Pancreatic Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 1999. No.56. P. 361-369.

77. Yang C.Y., Tsai S.S., Lai T.C., Hung C.F., Chiu H.F. Rectal Cancer Mortality and Total Hardness Levels in Taiwan's Drinking Water. *Environmental Research*. 1999. No.80. P. 311-316.

Контактная информация:

*Омарова Алуа Ораловна - докторант PhD 1 года обучения по специальности "Общественное здравоохранение" Карагандинского Государственного медицинского университета, г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Гоголя, 40

E-mail: alua_1912@mail.ru

Телефон: 7 778 867 66 00

Получена: 8 мая 2017 / Принята: 26 июня 2017 / Опубликовано online: 30 июня 2017

УДК 614.2: 614.251.2

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Оксана П. Цигенгагель, <http://orcid.org/0000-0002-3170-9712>

Наталья Е. Глушкова, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Даурен Е. Советбеков, <http://orcid.org/0000-0001-6182-0270>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра интернатуры по общей врачебной практике и постдипломному образованию, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. На сегодняшний день в Республике Казахстан проводится активная медико - социальная политика, направленная на раннюю диагностику сахарного диабета, предотвращение развития его осложнений и улучшения качества жизни пациентов, которая основана на комплексе мер социально- экономического, правового и медико – организационного характера. Создана и совершенствуется законодательная и нормативная база, включающая ряд законов, постановлений Правительства Республики Казахстан, приказов министерств и ведомств.

Целью данного обзора литературы был анализ содержания документов, регламентирующих поддержку лиц, страдающих сахарным диабетом в Казахстане и некоторых зарубежных странах.

Стратегия поиска. В исследовании были изучены нормативно-правовые документы, протоколы диагностики и лечения сахарного диабета у данной категории лиц. В процессе поиска литературы были использованы следующие поисковые системы: Эділет, Pubmed, Google, GoogleScholar. Глубина поиска составила 5 лет с 2012 – 2017 годы. Было найдено 198 публикаций по теме организации и законодательно-правового регулирования эндокринологической помощи больным сахарным диабетом. Из них отвечали цели нашего исследования 58 публикаций. Кроме того, для анализа были включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые были посвящены изучению организации эндокринологической помощи лицам, страдающим сахарным диабетом в Казахстане и за рубежом.

Результаты. Основные мероприятия по противодействию осложнений сахарного диабета, а также оказанию квалифицированной помощи лицам, страдающим сахарным диабетом, регулируются рядом нормативно-правовых актов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, которые синхронизированы с международными рекомендациями в данной области. Система мероприятий представляет собой сложный межведомственный механизм, адекватность которого неизвестна вследствие недостаточного исследования законодательно-правовой базы. Данное направление представляет особый интерес согласно Дорожной карте по совершенствованию эндокринологической службы на 2017 год, утвержденной приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25.11.2016г, основной идеей которой является переориентация оказания диабетологической помощи в условиях первично медико-санитарной помощи на раннее выявление, профлактику осложнений и необоснованных госпитализаций.

Выводы. Организационные преобразования системы эндокринологической помощи требуют поиска новых управленческих решений в области диагностики и лечения, системного мониторинга, повышения информированности лиц, страдающих сахарным диабетом на местном и республиканском уровне.

Ключевые слова: сахарный диабет, правовое регулирование, социально - значимые заболевания.

Summary

**MODERN STATUS OF LEGAL REGULATION
OF RENDERING MEDICAL CARE OF DIABETIC PATIENTS
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. REVIEW****Oksana P. Tsygengagel**, <http://orcid.org/0000-0002-3170-9712>**Natalya Ye. Glushkova**, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>**Dauren Ye. Sovetbekov**, <http://orcid.org/0000-0001-6182-0270>**Semey State Medical University, Department of internship on general practice and postgraduate education, Semey c., Kazakhstan.**

Summary: Nowadays of the Republic Kazakhstan provides the active social policy in early diagnosis, prevention of complications and improvement quality of life in patients with diabetes mellitus. This policy includes a complex of social, economic, legal, medical and organizational approaches. For this reasons a complex of laws, resolutions of the Republic Kazakhstan Government, orders of the ministries and its departments were created.

The aim of review was to study the analyze content of documents regulating, the support to patients with mellitus diabetes in Kazakhstan and some foreign countries.

Research methods. The study included regulatory - legal acts, diagnostic protocols and treatment of diabetes in this group of individuals. During the search for literature, the following claims systems were used: Ədilet, Pubmed, Google, Google Scholar. The depth of the study was 5 years from 2012 to 2017, 198 publications on the organization and legal regulation of endocrinological care among patients with diabetes were found, of which 58 studies were the purpose of our study. Also were examined full-text publications in English and Russian languages, which were devoted to the study of the organization of endocrinological care to patients with mellitus diabetes.

Results. Basic measures of counteraction to diabetes, adjustable number of normative - legal acts of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, which are synchronized with the international recommendations in this area. The system of measures is a complex inter-agency mechanism, the adequacy of which is unknown due to the lack of studies aimed at understanding the results insufficient research of legislative and legal basis. This area is of particular interest in the According to the roadmap for the Improvement of endocrinology service for 2017, approved by the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan of 25.11.2016, the basic idea is to shift to the provision of endocrinological care in the conditions of the network of primary health care services.

Conclusion. Organizational transformations of the system of endocrinological help require the search for new management decisions in the field of diagnostics and treatment, system monitoring, and raising awareness of people suffering from diabetes at the local and national levels.

Keywords: diabetes mellitus, legal regulation, socially significant diseases.

Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҚАНТ ДИАБЕТІМЕН
АУЫРАТЫНДАРҒА ДӘРІГЕРЛІК КӨМЕК КӨРСЕТУДІ
ҚҰҚЫҚТЫҚ РЕТТЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ.
ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ****Оксана П. Цигенгагель**, <http://orcid.org/0000-0002-3170-9712>**Наталья Е. Глушкова**, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>**Даурен Е. Советбеков**, <http://orcid.org/0000-0001-6182-0270>**Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Жалпы дәрігерлік тәжірибе бойынша интернатура кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы**

Кіріспе. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасында ұйымдастырылған сипаттағы әлеуметтік-экономикалық, құқықтық және дәрігерлік іс-шаралар кешеніне негізделген қант диабетінің ерте диагностикасына, асқынудың дамының алдын алуына және емделушілердің өмір сапасының жақсаруына бағытталған дәрігерлік-әлеуметтік саясат белсенді жүргізілуде. Қазақстан Республикасы Үкіметінің Заңдарын, қаулыларын, министрліктер мен мекемелердің бұйрықтарын қамтитын заң және нормативтік негіз құрылды және жүзеге асырылуда.

Әдебиеттерді шолудың **мақсаты** Қазақстандық және кейбір шетел мемлекеттеріндегі қант диабетімен ауыратын тұлғаларға қолдауды реттейдін құжаттар мазмұнының сараптамасын зерттеу болды.

Ізденіс стратегиясы. Зерттеуде нормативтік – құқықтық құжаттар, осы категория тұлғаларының қант диабетін диагностикалау және емдеу хатамалары зерттелді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері пайдаланылды: Әділет, Pubmed, Google, Google Scholar. Ізденіс тереңдігі 2012-2017 жылдар аралығындағы 5 жылды құрады. Қант диабетімен ауыратындарға эндокринологиялық көмек көрсетудің заңнамалық – құқықтық реттелуі және ұйымдастырылуы тақырыбы бойынша 198 басылым табылды. Олардың 58 біздің зерттеуіміздің мақсатына сай келді. Оған қоса, сараптама үшін орыс және ағылшын тілдерінде толық мәтінді басылымдар енгізілген болатын, олар Қазақстан мен шетелдегі қант диабетімен ауыратын тұлғаларға эндокринологиялық көмек көрсетудің ұйымдастырылуын зерттеуге арналған.

Нәтижелер. Қант диабетінің асқинуына қарсы тұру, сондай-ақ қант диабетімен ауыратын тұлғаларға білікті көмек көрсету бойынша негізгі іс-шаралар осы салада халықаралық ұсыныстармен үйлестірілген Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау министрлігінің нормативтік-құқықтық актілер қатарымен реттеледі. Іс-шаралар жүйесі қиын ведомствоаралық механизмді құрайды, оның барабарлығы заңды-құқықтық негіздің жеткіліксіз зерттелуі салдарынан белгісіз болып келеді. Бұл бағыт негізгі ойы алғашқы дәрігерлік-санитарлық көмек шарттарында диабетологиялық көмек көрсетуді ерте анықтау, асқынудың алдын алу және негізделмеген госпитализацияға қайта бағдарлау болып табылатын 25.11.2016ж. ҚР денсаулық сақтау министрлігінің бұйрығымен бекітілген 2017 жылға эндокринология қызметін жетілдіру бойынша жол картасына сәйкес ерекше қызметті білдіреді.

Қорытындылар. Эндокринологиялық көмек көрсету жүйесінің ұйымдастырылған түрлендірулер диагностика және емдеу, жүйелі мониторинг, жергілікті және республикалық деңгейде қант диабетімен ауыратын тұлғалардың ақпараттандырылуының арттыруында жаңа басқару шешімдерін іздестіруді талап етеді.

Түйінді сөздер: қант диабеті, құқықтық реттеу, әлеуметтік маңызды аурулар.

Библиографическая ссылка:

Цыгенгагель О.П., Глушкова Н.Е., Советбеков Д.Е. Современное состояние правового регулирования оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом в Республике Казахстан. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №3. С. 110-124.

Tsygengagel O.P., Glushkova N.Ye., Sovetbekov D.Ye. Modern status of legal regulation of rendering medical care of diabetic patients in the Republic of Kazakhstan. Review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 3, pp. 110-124.

Цыгенгагель О.П., Глушкова Н.Е., Советбеков Д.Е. Қазақстан Республикасында қант диабетімен ауыратындарға дәрігерлік көмек көрсетуді құқықтық реттеудің заманауи жағдайы. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 3. Б. 110-124.

Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, связанным с высокой смертностью, снижением качества жизни и увеличением стоимости здоровья. В

частности, пациенты, живущие в развивающихся странах, испытывают дополнительные проблемы, такие как плохая поддержка и ограниченный доступ к услугам здравоохранения [58].

В последние годы, как в Казахстане, так и в других странах отмечается резкий рост заболеваемости СД, особенно в промышленно развитых странах, где его распространенность составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10-15 лет число больных СД удваивается. Это происходит в основном за счет прироста больных, страдающих СД 2 типа, на долю приходится около 6-7% от общей популяции. Ежегодно число пациентов с таким недугом увеличивается примерно на 7 млн. человек. Тогда как их защищенность в медико-социальных аспектах развивается гораздо в меньшем соотношении, или имеет ряд недостатков [22].

Эффективность реализации прав граждан, занимает основополагающую ценность и во многом зависит от того, насколько совершенно законодательство. Профилактическая, лечебно-диагностическая и реабилитационная медицинская помощь должна регулироваться не только отраслевыми инструкциями, стандартами и нормами, но и законодательными документами, обязательными к исполнению всеми гражданами, организациями здравоохранения и органами управления независимо от их ведомственной принадлежности. При этом особое значение имеет законодательное обеспечение прав пациентов и медицинских работников и их соответствие с принятыми международными правовыми нормами.

Целью нашего исследования был анализ содержания правовых документов, регламентирующих поддержку лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) в Казахстане и некоторых зарубежных странах.

Стратегия поиска

В данном обзоре литературы была проанализирована нормативно-правовая база в области эндокринологической помощи, а также публикации результатов исследований отечественных и зарубежных исследователей. Мы использовали следующую стратегию поиска в Pubmed ("organization AND administration" [MeSH Terms] OR ("organization" [All Fields] AND "administration" [All Fields]) OR "legal regulation" [MeSH Terms] OR ("disease" [All Fields] and "management" [All Fields])

OR"legal regulation" [All Fields]) AND tb/hiv [All Fields] AND ("loattrfree full text" [sb] AND "2012/02/05" [PDAT]: "2017/02/02" [PDAT]). Глубина поиска в информационных базах данных составила 5 лет.

Поиск работ по диабетологической помощи больным с СД осуществлялся по ключевым словам: сахарный диабет, правовое регулирование, социально – значимые заболевания.

Критерии включения публикаций в обзор: публикации за последние 5 лет, находящиеся в открытом полнотекстовом доступе, на русском и английском языках, несущие статистически выверенные выводы, законодательно - правовые документы, вступившие в силу с 2012 года и по настоящее время.

Критерии исключения: законодательно - правовые документы, утратившие силу до 2012 года, резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты исследования.

В целях достижения главной цели Послания Президента Республики Казахстан «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства» по вхождению Казахстана в число 30-ти развитых стран мира, деятельность Министерства здравоохранения Республики Казахстан направлена на улучшение здоровья граждан путем создания современной и эффективной системы здравоохранения [39].

В рамках реализации Государственной программы «Денсаулық» на 2016-2019 годы, государство должно обеспечить поэтапное внедрение стандартов стран, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), направленных на улучшение качества и доступности предоставляемых медицинских услуг, повышение эффективности системы управления и финансирования системы здравоохранения, а также рациональное использование имеющихся ресурсов [11]. Реформирование здравоохранения, в первую очередь, должно сопровождаться расширением законодательной базы и качественными изменениями правовых механизмов [52].

Важную роль в сохранении качества и продолжительности жизни населения играет сахарный диабет. В результате улучшения выявляемости в ходе проведения скрининговых осмотров в РК заболеваемость сахарным диабетом составила 172,7 в 2015 году, увеличилась по сравнению с 2014 годом – 164,4 на 100 000 населения, за 2016 год составила 200,3 на 100 000 населения [39].

Эта быстро растущая пандемия сопряжена с высокими личными и финансовыми издержками для человека, общества и экономики. Увеличивающееся число вариантов антигипергликемических препаратов для лечения СД часто включающих в себя различные механизмы действия и профили безопасности, служит проблемой для клиницистов, и тем самым осложняет управление СД, в связи с этим требуется хорошо информированная стратегия профилактики и лечения данного заболевания. На основании полученных данных СД определили в качестве первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех стран мира [56].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 29 миллионов человек в Соединенных Штатах и 420 миллионов человек в мире страдают сахарным диабетом (СД), а прогнозируемая глобальная распространенность составит 642 миллиона человек к 2040 году [58].

Наиболее высокие показатели заболеваемости сахарным диабетом наблюдается у жителей Чешской Республики (7,42 случая на 100000 населения), на втором месте Словакия (5,59), на третьем месте Латвия (3,24), четвертом Эстония (2,91), на пятом Румыния (2,83) и т.д. Казахстан занимает нижние ранговые места среди этих стран с показателем - 1,17 на 100 тыс. населения, далее Киргизия (0,61), Узбекистан (0,43), Туркменистан (0,32), Таджикистан (0,25) [17].

В 1989 году департаменты здравоохранения Европы, подписали Декларацию Сент-Винсента, набор стандартов и целей для улучшения лечения диабета [50]. Ответственность была возложена на отдельные правительства для реализации стратегий достижения согласованных целей. В течение следующих трех десятилетий ряд

стран разработали национальные и региональные многоаспектные программы для улучшения мониторинга и лечения диабета и улучшения координации помощи в пределах и в разных местах [48,51,54,57].

Касательно, законодательства о политике обеспечения прав пациентов в Европе. По данным хартии основных прав Европейского Союза, пациенты имеют права, которые регулируются фактически только через автономные организации граждан (АОГ). Автономные организации граждан (или организации активной гражданственности) — это организации, созданные и управляемые гражданами, не ставящие перед собой цель извлечения прибыли, и деятельность которых направлена на защиту общих интересов, прав граждан и/или на сохранение общего блага независимо от сферы их деятельности, размеров, юридического статуса, мотивации или членства. В тех случаях, когда права граждан и общие интересы поставлены под угрозу, АОГ (право на вмешательство) имеют право вмешиваться и выражать свое мнение и предлагать меры по преодолению угрозы, а также публично раскрывать информацию о действиях и/или бездействии, которые могут оказать влияние на такие права и общие интересы. АОГ (право на проведение профилактических мероприятий) имеют право осуществлять деятельность, направленную на предотвращение причинения вреда и ущерба гражданам и общему благу, а также, в случаях снижения высокого уровня охраны здоровья граждан, окружающей среды и прав потребителей. АОГ (право на проведение консультаций) имеют право принимать участие во всех общественных консультациях. АОГ (право на доступ) имеют право на доступ ко всем источникам информации и документации. АОГ имеют право доступа в места, где имеется угроза нарушения прав граждан, общего блага и/или общих интересов в целях проверки их соблюдения и фактического выполнения. АОГ (право на оценку) имеют право публично выражать собственную оценку деятельности государственных и частных субъектов относительно реализации ими мер по достижению общего блага и/или общих интересов, а также по соблюдению прав

граждан. В своих отношениях с государственными учреждениями, АОГ (право на профессиональный диалог) имеют право на ведение диалога и на сотрудничество с государственными должностными лицами или представителями учреждений, обладающими надлежащей квалификацией. В состав Европейского союза входят такие страны: Чешская Республика, Германия, Италия, Мальта, Португалия, Румыния, Турция. [44]

Необходимо отметить, что столь стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции Организации объединенных наций (ООН) 61/225 от 20 декабря 2006 года «О сахарном диабете», в рамках которой государства разрабатывают национальные стратегии профилактики и лечения диабета, совершенствуют государственный контроль соблюдения мероприятий, обозначенных в их планах [8].

Основной закон страны который отражает волю народа Республики Казахстан, а также является основой формирования государственной политики, в том числе и в области эндокринологической помощи населению РК является Конституция Республики Казахстан (РК), которая принята на республиканском референдуме 30 августа 1995 года, (с изменениями и дополнениями по состоянию на 10.03.2017 г.). В соответствии с 29-й статьей Конституции закреплено право гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь [21]. Основным нормативно – правовым документом, регламентирующим взаимоотношения «врач-пациент» является «Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года № 193-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.02.2017 г.), который устанавливает организационно-правовые и экономические принципы в области охраны здоровья населения РК [20].

Наиболее значимая государственная поддержка в РК оказывается такой категории граждан, как инвалиды. Особое место в системе законодательно-правовых актов, регулирующих права инвалидов, занимает Закон РК от 16 июня 1997 г. № 126 «О государственных социальных пособиях по

инвалидности, по случаю потери кормильца и по возрасту в Республике Казахстан» по решению медико-социальной экспертизы больной СД может быть признан инвалидом. В соответствии с данным нормативным документом устанавливаются условия признания лица инвалидом, а также порядок проведения медико-социальной экспертизы и порядок переосвидетельствования инвалида [19]. В РК большинство детей и подростков, страдающих СД, являются детьми-инвалидами. В соответствии с главой 2 закона РК от 11 июля 2002 года № 343 «О социальной и медико-педагогической коррекционной поддержке детей с ограниченными возможностями», дети-инвалиды имеют право на получение государственной медико-социальной помощи в виде жизненно необходимых товаров, набора социальных услуг [18].

Абсолютно справедливым следует признать мнение профессора Ю.Д. Сергеева о том, что профессиональная медицинская деятельность должна особенно четко регламентироваться действующим законодательством [35].

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным прогрессом в области стандартизации клинической практики в Казахстане. Правительство способствует продвижению доказательной медицины через адаптацию КПиР (клинические протокола и руководства). В основном эта работа проводится рабочей группой при Республиканском центре развития здравоохранения, и на сегодняшний день разработано около 500 КПиР для различных заболеваний, включая отдельные ЗПАЛ (заболевания, поддающиеся амбулаторному лечению) [17].

Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения: медицинских услуг; лекарственных препаратов; медицинских изделий, имплантируемых в организм человека; компонентов крови; видов лечебного питания и иного исходя из особенностей заболевания (состояния). В сфере оказания медицинской помощи больным СД на сегодняшний день

есть такие стандарты, как стандарты медицинской помощи при инсулинозависимом и при инсулиннезависимом СД, в которых подробно раскрывается перечень медицинских услуг и назначение препаратов [24].

Основным механизмом, позволяющим обеспечить пациентов доступной, качественной и безопасной медицинской помощью, в том числе медикаментозной терапией, является стандартизация медицинской помощи населению [3]. Основными нормативно-правовыми актами, регламентирующие организацию оказания эндокринологической помощи населению РК, на сегодняшний день являются: Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 6 июня 2016 года № 478 «Об утверждении Стандарта организации оказания эндокринологической помощи в Республике Казахстан» [26]. Положениео деятельности организаций здравоохранения, оказывающих эндокринологическую помощь населению Республики Казахстан, утвержденное приказом Министра здравоохранения РК от 25 мая 2012 года №364 [28]. Кроме того, в целях совершенствования эндокринологической службы Приказом Министра здравоохранения РК от 25.11.2016 года №984 утверждена дорожная карта по совершенствованию эндокринологической службы на 2017 год, основным мероприятием которой является совершенствование нормативно правовых актов [29].

В настоящее время, в целях повышения эффективности мероприятий по развитию эндокринологической помощи населению в Республике Казахстан разработаны положения о школе обучения больных СД, о территориальных диабетологических центрах и о кабинете диабетической стопы.

Клинико-эпидемиологический мониторинг СД в Республике Казахстан осуществляется посредством Национального регистра сахарного диабета (НРСД). Полученная из регионов информация анализируется и в виде отчета представляется в Министерство здравоохранения РК [30]. На основе данных регистра определяется потребность в лекарственном обеспечении больных СД, обеспечении средствами самоконтроля, а

также разрабатываются предложения по развитию диабетологической помощи. Деятельность НРСД регламентируется приказами и письмами Министерства здравоохранения [11].

В современном представлении НРСД - это прежде всего автоматизированная информационно – аналитическая система мониторинга состояния здоровья больных СД, качества лечебно- профилактической помощи и эпидемиологической ситуации в отношении этого заболевания. Система предусматривает наблюдение за больным от момента заболевания до момента его смерти [1].

В соответствии с законодательством РК лекарственное обеспечение определенных групп населения, является одной из основных задач государственной политики в области здравоохранения. Следует отметить, что важным аспектом фармацевтической помощи является льготное обеспечение лекарственными средствами. Пациенты больные сахарным диабетом обеспечиваются лекарствами в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (далее – ГОБМП).

Согласно «Перечню лекарственных средств и изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными или льготными лекарственными средствами и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне», утвержденного приказом Министра здравоохранения РК от 4 ноября 2011 года № 786. Граждане РК, состоящие на диспансерном учете с диагнозом Диабет сахарный или несахарный, имеют право на получение бесплатных препаратов [31].

Важно отметить, что масштабы развивающейся эпидемии и финансовых потерь, связанных с СД, определяют необходимость разработки алгоритма бесплатного обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами, который позволит эффективно управлять этим стремительно распространяющимся заболеванием на всех этапах его развития и оказания медицинской помощи.

Регулирование вопроса обеспечения лекарственными средствами для данной категории населения в сложившейся геополитической и экономической ситуации имеет стратегическое значение и может рассматриваться как элемент обеспечения национальной безопасности. [9]

Кроме того, в «Кодексе Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года № 193-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.02.2017 г.) отмечена необходимость осуществления мер социальной поддержки при оказании медико-социальной помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих социально значимыми заболеваниями [20]. Назначение и выписывание льготных лекарственных средств осуществляется медицинскими работниками в соответствии с приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 373 «Об утверждении Правил выписывания, учета и хранения рецептов» [27].

Порядок ценообразования на лекарственные средства регламентирован и установлен в соответствии с приказом и.о. Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 июля 2015 года № 639 «Об утверждении Правил формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского значения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» [25].

Выводы

Таким образом, по результатам анализа состояния нормативно-правового регулирования охраны и защиты прав больных СД в РК, можно констатировать, с одной стороны, последовательное упорядочивание нормативных правовых актов в этой сфере и, с другой, отсутствие нормативно-правовых документов, определяющих четкие индикаторы доступности диагностики и лечения, системного мониторинга, повышения информированности лиц, страдающих сахарным диабетом на местном и республиканском уровне.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Цигенгагель О.П., Советов Д.Е. - поиск и анализ литературных данных.

Глушкова Н.Е. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов.

Литература:

1. Аканов Ж.А., Сейдинова А.Ш., Жунусбекова Н.Ж., Мустафина М.О., Дерех И.М. Частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом по данным центра диабета // Вестник КазНМУ. 2015. №4. С. 289-293.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. - М.: ГЭОТАР-Медиа: – Том 1. 2015. 352 с
3. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Даниярова Л.Б., Досанова А.К. Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета. Алматы. 2016. 64 с.
4. Балоболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 752 с.
5. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов – ООО: «Издательство «СпецЛит», 2004. 398 с.
6. Верткин А.Л. Тактика ведения и скорая медицинская помощь при неотложных состояниях: Руководство для врачей. Астана: РГКП «Дирекция административных знаний Администрации Президента и Правительства РК», 2004. С. 331.
7. Викулова О.К., Шестакова М.В. Новые показания к терапии эксенатидом у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 98-106
8. Всемирная Диабетический Конгресс, организованный Международной диабетической федерацией (IDF) 2013 года в г. Мельбурн, Австралия URL: <http://www.rda.org.ru> (дата обращения: 06.04.2017)
9. Генеральная Ассамблея ООН. Всемирный день борьбы с диабетом. A/RES/61/225. 2006 г. ВОЗ. Проект плана действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013-2020гг. A66/9. Всемирная ассамблея здравоохранения. Женева, 2013. URL:http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (дата обращения: 06.04.2017).

10. Герасименко Н.Ф. О состоянии и перспективах формирования кодекса законов об охране здоровья граждан // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2002. №1. С. 9-12.

11. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1600000143> (дата обращения: 01.07.2017).

12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М. Москва, 2008. С. 400.

13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы медицинской специализированной помощи больным сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии*. 2015. №1(2). С.105.

14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». - М.: 2013. С. 2

15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // *Consilium-Medicum*. 2009. №12. С. 5-8.

16. Демичева Т.П., Шилова С.П. Оценка качества амбулаторно – поликлинической помощи больным сахарным диабетом // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014. №4. С.49-51.

17. Европейская база данных регионального бюро ВОЗ URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/305344/Ambulatory-care-sensitive-conditions-Kazakhstan-ru.pdf (дата обращения: 05.06.2017)

18. Закон Республики Казахстан от 11 июля 2002 года № 343 «О социальной и медико – педагогической коррекционной поддержке детей с ограниченными возможностями». URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z020000343> (дата обращения: 05.06.2017).

19. Закон Республики Казахстан от 16.06.1997 г. №126 «О государственных социальных пособиях по инвалидности, по случаю потери кормильца и по возрасту в Республике Казахстан» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 20.06.2017 г.).

URL:

http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=1007927 (дата обращения: 20.06.2017)

20. Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года № 193-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.02.2017 г.). URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P070001359> (дата обращения: 01.06.2017)

21. Конституция Республики Казахстан (принята на республиканском референдуме 30 августа 1995 года), (с изменениями и дополнениями по состоянию на 10.03.2017 г.) URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/K950001000> (дата обращения: 20.06.2017)

22. Мураталина А.Н. Сахарный диабет в мегаполисе: частота, качество лечения, осложнения (на примере г. Алматы): автореф. дисс. ... канд. мед.наук. Алматы, 2010.. 51 с.

23. Нерсесов А.В., Кабыкенова Р.К., Базарбекова Р.Б. и др. Клиническое руководство по ведению больных сахарным диабетом: Методич. Рекомендации. Астана. 2005. С. 5-7.

24. Официальная электронная база клинических протоколов и обзорных статей по диагностике и лечению заболеваний РЦПЗ МЗ РК. URL: <https://diseases.medelement.com> (дата обращения: 06.04.2017).

25. Приказ и.о. Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 июля 2015 года № 639 «Об утверждении Правил формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского значения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи». URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011887> (дата обращения: 20.06.2017).

26. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 6 июня 2016 года № 478 «Об утверждении Стандарта организации оказания эндокринологической помощи в Республике Казахстан». URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1600013880> (дата обращения: 20.06.2017).

27. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 373 «Об утверждении Правил выписывания, учета и хранения рецептов» URL:

<http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011465> (дата обращения: 20.06.2017).

28. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 мая 2012 года №364 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих эндокринологическую помощь населению Республики Казахстан». URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1200007782> (дата обращения: 20.06.2017).

29. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25.11.2016 года № 984, «Об утверждении дорожной карты по совершенствованию эндокринологической службы на 2017 год». URL: <https://www.diafond.kz/info-2/kz/item/853-prikaz-ministra-mzsr-rk-i-dorozhnaya-karta-po-sovershenstvovaniyu-endokrinologicheskoy-sluzhby-na-2017-god.html> (дата обращения: 20.06.2017).

30. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25.11.2016 года № 984 об утверждении совершенствования информационной системы «Национальный регистр Сахарный диабет». URL: <https://www.diafond.kz/info-2/kz/item/853-prikaz-ministra-mzsr-rk-i-dorozhnaya-karta-po-sovershenstvovaniyu-endokrinologicheskoy-sluzhby-na-2017-god.html> (дата обращения 20.06.2017).

31. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 ноября 2011 года № 786 об утверждении «Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными или льготными лекарственными средствами и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне». URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1100007306> (дата обращения: 20.06.2017).

32. *Рахылбеков Т. К., Гржибовский А. М.* К вопросу о необходимости повышения качества казахстанских научных публикаций для успешной интеграции в международное научное сообщество // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 1. С. 5-12.

33. *Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В.* Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.: 2008. С.45-46.

34. *Сашко С.Ю., Кочорова Л.В.* Медицинское право: учебное пособие – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 164-212.

35. *Сергеев Ю.Д.* Медицинское право: Учебный комплекс: в 3 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.784.

36. *Спасов А.А., Воронкова М.П., Снугур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В.* Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // Биомедицина. 2011. № 3. С. 12-18.

37. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году». - Астана: 2012. С. 356

38. Статистический сборник. Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения 2015 году. Астана, 2016. С. 56-57.

39. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы. URL: <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/strategicheskiy-plan-ministerstva-zdravoochraneniya-respubliki-kazahstan-na-2017-2021-gody> (дата обращения 06.04.2017)

40. *Ступин В.А. Румянцева С.А., Силина Е.В.* Как помочь больному сахарным диабетом. Москва. 2009. С. 80.

41. *Тарычев В.В.* Легитимность стандартов оказания скорой медицинской помощи // Медицинское право. 2014. №1. С. 49-50.

42. *Тлегенов А.Ш.* Изучение и усовершенствование нормативно правовых актов о защите прав больных сахарным диабетом // Вестник КазНМУ. 2014. №4. С. 413-414.

43. *Ферхо С.И.* Проблемы сахарного диабета в Казахстане. URL: <http://www.parlam.kz> (дата обращения: 06.04.2017)

44. *Хабриев Р.У., Маличенко В.С., Маличенко С.Б.,* Анализ организации обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами больных сахарным диабетом типа 2 в субъектах Российской Федерации // Эндокринология: 2016. №2. С. 12-20. URL: <http://apps.who.int/gb/ebwha/>

- pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (дата обращения: 06.04.2017)
45. Хили П.М., Джекобсон Э.Дж. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Алгоритмический подход. Пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ» 2007. С. 280.
46. Шарабчиев Ю.Т., Дудина Т.В. Организационно-правовые аспекты оказания первичной медико-санитарной помощи за рубежом. Сообщение 3. // Медицинские новости. 2011. №1. С. 31-40
47. Шустов С.Б., Халилов Ю. Ш., Баранов В.Л. Эндокринология в таблицах и схемах. М.: «Издательство МИА» 2009. С.387 - 425.
48. Adolfsson E.T., Rosenblad A., Wikblad K. The Swedish National Survey of the Quality and Organization of Diabetes Care in Primary Healthcare—Swed-QOP. Primary Care Diabetes. 2010. 4(2): P. 91–7.
49. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N., Battah, S., Thornalley. P. J. Prevention of Incipient Diabetic Nephropathy by High-Dose Thiamine and Benfotiamine. Diabetes 2003; 52: P. 2110-2119.
50. Diabetes Care and Research in Europe. The Saint Vincent Declaration. Diabet Med. 1990. 7.(4) : P. 360.
51. Gudbjörnsdottir S., Cederholm J., Nilsson P.M., Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. Diabetes Care. 2003; 26(4) : P. 1270–6.
52. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World Journal of Diabetes. 2015. № 6(6). P.850-867
53. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya. K., Adair Rohani Hetal. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. №380 (9859). P. 2224-2260.
54. Looker H.C., Nyangoma S.O., Cromie D.T., Olson J.A., Leese G.P., Black M.W., Doig J., Lee N., Lindsay R.S., Mc Knight J.A., et al. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. Br J Ophthalmol. 2014. 98.(6) : P. 790–5.
55. Mudaliar U., Kim W.C., Kirk K., Rouse C., Narayan KM.V., Ali M. Are recommended standards for diabetes care met in Central and South America? A systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2013. 100(3):P. 306–29. doi: 10.1016/j.diabres. 2013.01.010. [PubMed].
56. Reusch J.E., Manson J.E., et al. Management of Type 2 Diabetes in 2017: Getting to Goal // JAMA. 2017. Vol.317. №10 P. 1015-1016.
57. Rothe U., Müller G., Schwarz P.E.H., Seifert M., Kunath H., Koch R., Bergmann S., Julius U., Bornstein S.R, Hanefeld M., et al. Evaluation of a diabetes management system based on practice guidelines, integrated care, and continuous quality management in a federal state of Germany: a population-based approach to health care research. Diabetes Care. 2008. 31(5): P. 863–8.
58. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/CHP/ CPM/11.1).

References:

1. Akanov Zh.A., Seidinova A.Sh., Zhunusbekova N.J., Mustafina M.O., Drih I.M. Chastotaoslozhnenii u patsientov s sakharnym diabetom podannym tsentra diabeta [The frequency of complications in patients with diabetes, according to the diabetes centre]. Vestnik KazNMU [Annals of KazNMU]. 2015. №4. pp. 289-293. [in Russian]
2. Ametov A.S. Saharnyi diabet 2 tipa [Type 2 diabetes mellitus] - M.:GEOTAR-Media. Tom 1.2015. P. 352.
3. Bazarbekova R.B., Nurbekova A.A., Dan'yarova L.B., Dosanova A.K. Konsensus po diagnostike i lecheniyu sakharnogo diabeta [Consensus on the diagnosis and treatment of diabetes mellitus]. Almaty. 2016. 64 p.
4. Balobolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Differentsial'naya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevanii: [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]: Rukovodstvo. - M.: «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2008. P.752.
5. Blagosklonnaya Ya.V., Shlyakhto E.V., Babenko A.Yu. Endokrinologiya: Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov [Endocrinology: Textbook for medical universities]: «Izdatel'stvo SpetsLit», 2004. P. 398.

6. Vertkin A.L. *Taktika vedeniya i skoraya meditsinskaya pomoshch' pri neotlozhnykh sostoyaniyakh: Rukovodstvo dlya vrachei*. [Management tactics and emergency medical care in emergency situations]. Astana: RGKP «Direktsiya administrativnykh znaniy Administratsii Prezidenta i Pravitel'stva RK» [Directorate of administrative knowledge of the Administration of the President and the Government of the Republic of Kazakhstan], 2004. P. 331.
7. Vikulova O.K., Shestakova M.V. *Novye pokazaniya k terapii eksenatidom u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa s ozhireniem*. [New indications for exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus] 2010. № 3. pp.98-106.
8. *Vsemirnyi Diabeticheskii Kongress, organizovannyi Mezhdunarodnoi diabeticheskoi federatsiei (IDF) 2013 goda v g. Mel'burn, Avstraliya* [World Diabetes Congress, organized by the International Diabetes Federation (IDF) 2013 in Melbourne, Australia]. URL: <http://www.rda.org.ru> (accessed: 06.04.2017)
9. *General'naya Assambleya OON. Vsemirnyi den' bor'by s diabetom. A/RES/61/225. 2006 g. VOZ* [World Day against Diabetes. A / RES / 61/225. 2006 WHO]. *Proekt plana deistvii po profilaktike NIZ i bor'be s nimi na 2013-2020 gg. A66/9. Vsemirnaya assambleya zdavookhraneniya. Zheneva, 2013* [Draft Plan of Action for the Prevention and Control of NCD for 2013-2020 A66 / 9. World Health Assembly. Geneva 2013]. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf (accessed: 06.04.2017)
10. Gerasimenko N.F. *O sostoyanii i perspektivakh formirovaniya kodeksa zakonov ob okhrane zdorov'ya grazhdan* [On the status and prospects of the formation of the code of laws on public health protection]. *Zdavookhra-nenie Rossiiskoi Federatsii* [Healthcare Russian Federation]. 2002. № 1. pp. 9 - 12.
11. *Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Densaulyk» na 2016-2020 gody*. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1600000143> (accessed 01.07.2017)
12. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. [Endocrinology. National leadership]. - M. Moskva, 2008. P. 400.
13. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Algoritmy meditsinskoi spetsializirovannoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom* [Algorithms of medical specialized care for patients with diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2015. №1 (2). P.105. [in Russian].
14. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Rezultaty realizatsii podprogrammy «Sakharnyi diabet» Federal'noi tselevoi programmy «Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no -znachimymi zabollevaniyami 2007-2012 gody»* [Prevention and control of socially important diseases 2007-2012] - M.: 2013. P. 2.
15. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharnyi diabet – global'naya mediko-sotsial'naya problema sovremennosti* [Diabetes mellitus is a global medical and social problem of modernity]. *Consilium-Medicum* [Consilium–Medicum]. 2009. 12. pp. 5-8.
16. Demicheva T.P., Shilova S.P. *Otsenka kachestva ambulatorno – poliklinicheskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom* [Assessment of the quality of outpatient care in patients with diabetes mellitus]. *Zdavookhra-nenie Rossiiskoi Federatsii* [Healthcare Russian Federation]. 2014. №4 pp.49-51.
17. *Evropeiskaya baza dannykh regional'nogo byuro VOZ* [European database of the WHO Regional Office for Europe] URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/305344/Ambulatory-care-sensitive-conditions-Kazakhstan-ru.pdf (accesse: 05.07.2017).
18. *Zakon Respubliki Kazakhstan ot 11 iyulya 2002 goda № 343 «O sotsial'noi i mediko – pedagogicheskoi korrektsionnoi podderzhke detei s ogranichennymi vozmozhnostyami»* [On social and medico-pedagogical correctional support for children with disabilities] URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z020000343> (accessed: 05.07.2017)
19. *Zakon Respubliki Kazakhstan ot 16 iyunya 1997 goda № 126 «O gosudarstvennykh sotsial'nykh posobiyakh po invalidnosti, po sluchayu poteri kormil'tsa po vozrastu v Respublike Kazakhstan» (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 20.06.2017 g.)*. [On state social benefits on disability, on the occasion of loss of breadwinner and age in the Republic of Kazakhstan]. URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=1007927 (accessed: 20.06.2017).

20. «Kodeks Respubliki Kazakhstan o zdorov'e naroda i sisteme zdravookhraneniya» [The Code of the Republic of Kazakhstan about Health and People and Health] ot 18 sentyabrya 2009 goda № 193-IV (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 27.02.2017 g.). URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P070001359> (accessed: 01.06.2017).

21. Konstitutsiya Respubliki Kazakhstan (prinyata na respublikanskom referendume 30 avgusta 1995 goda), (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 10.03.2017 g.). URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/K950001000> (accessed: 20.06.2017)

22. Muratalina A.N. *Sakharnyi diabet v megapolise: chastota, kachestvo lecheniya, oslozhneniya* (na primere g.Almaty) [Diabetes mellitus in a megacity: frequency, quality of treatment, complications (by the example of Almaty city)]: Author's Abstract of Cand. Diss. – Almaty. 2010. P. 51.

23. Nersesov A.V., Kabykenova R.K., Bazarbekova R.B. i dr. *Klinicheskoe rukovodstvo po vedeniyu bol'nykh sakharnym diabetom* [Clinical guidelines for the management of patients with diabetes mellitus]. Metodich. Rekomendatsii. Astana. 2005. P. 5-7.

24. Ofitsial'naya elektronnyaya baza klinicheskikh protokolov i obzornykh statei po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy RTSRZ MZ RK [The official electronic database of clinical protocols and review articles on diagnosis and treatment of diseases RZRZ MZ RK]. URL: <https://diseases.medelement.com>. (accessed: 06.04.2017).

25. Prikaz i.o. Ministra zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 30 iyulya 2015 goda № 639 «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya tsen na lekarstvennyye sredstva i izdeliya meditsinskogo znacheniya v ramkakh garantirovannogo ob"ema besplatnoi meditsinskoi pomoshchi» [On approval of the Rules for the formation of prices for medicines and medical products in the framework of the guaranteed volume of free medical care. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011887>. (accessed: 20.06.2017)

26. Prikaz Ministra zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 6.06.2016 g. №478 «Ob utverzhdenii Standarta organizatsii okazaniya endokrinologicheskoi

pomoshchi v Respublike Kazakhstan» [On the Approval of the Standard for Endocrinological Care in the Republic of Kazakhstan]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1600013880>. (accessed: 20.06.2017)

27. Prikaz Ministra zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 22.05.2015 g. №373 «Ob utverzhdenii Pravil vypisyvaniya, ucheta i khranenie retseptov» [On the approval of the Rules for the issuance, accounting and storage of recipes]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011465>. (accessed: 20.06.2017)

28. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 25.05.2012 g. №364 «Ob utverzhdenii Polozheniya o deyatelnosti organizatsii zdravookhraneniya, okazyvayushchikh endokrinologicheskuyu pomoshch' naseleniyu Respubliki Kazakhstan» [On the approval of the Regulation on the activities of health organizations providing endocrinological assistance to the population of the Republic of Kazakhstan]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1200007782>. (accessed: 20.06.2017)

29. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 25.11.2016 g. №984, «Ob utverzhdenii dorozhnoi karty po sovershenstvovaniyu endokrinologicheskoi sluzhby na 2017 god» [“On the approval of the Roadmap for Improving Endocrinology Services for 2017”]. URL: <https://www.diafond.kz/info-2/kz/item/853-prikaz-ministra-mzsr-rk-i-dorozhnaya-karta-po-sovershenstvovaniyu-endokrinologicheskoi-sluzhby-na-2017-god.html>. (accessed: 20.06.2017)

30. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 25.11.2016 g. №984 ob utverzhdenii sovershenstvovaniya informatsionnoi sistemy «Natsional'nyi registr Sakharnyi diabet» [On the approval of the road map for the improvement of endocrinology service for 2017]. URL: <https://www.diafond.kz/info-2/kz/item/853-prikaz-ministra-mzsr-rk-i-dorozhnaya-karta-po-sovershenstvovaniyu-endokrinologicheskoi-sluzhby-na-2017-god.html>. (accessed: 20.06.2017)

31. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 4 noyabrya 2011 goda № 786 ob utverzhdenii «Perechnya lekarstvennykh sredstv i izdelii meditsinskogo

- naznacheniya v ramkakh garantirovannogo ob'ema besplatnoi meditsinskoj pomoshchi, v tom chisle otdel'nykh kategorii grazhdan s opredelennymi zabolevaniyami (sostoyaniyami) besplatnymi ili l'gotnymi lekarstvennymi sredstvami i spetsializirovannymi lechebnymi produktami na ambulatornom urovne» [The list of medicines and medical products within the guaranteed volume of free medical care, including certain categories of citizens with certain diseases (conditions), free or concessional medicines and specialized medicines at the outpatient level]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1100007306>. (accessed: 20.06.2017).
32. Rakhybekov T. K., Grzhibovskii A. M. K voprosu o neobkhozhdimosti povysheniya kachestva kazakhstanskikh nauchnykh publikatsii dlya uspeshnoi integratsii v mezhdunarodnoe nauchnoe soobshchestvo [On the issue of improving the quality of scientific publications of Kazakhstan for successful integration into the international scientific community]. *Nauka i Zdravookhranenie*. [Science & Healthcare]. 2015. № 1. pp. 5-12. [in Russian]
33. Cuntsov Yu.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. *Skrining oslozhenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki kachestva lechebnoi pomoshchi bol'nym* [Screening complications of diabetes mellitus as a method of assessing the quality of care for patients]. M.: 2008. pp. 45 -46.
34. Sashko S.Ju., Kochorova L.V. *Medicinskoe pravo: uchebnoe posobie* [Medical Law: A Training Manual] – M.: GJeOTAR-Media, 2009. pp. 164-212.
35. Sergeev Ju.D. *Medicinskoe pravo: Uchebnyj kompleks* [Educational complex]: v 3 t. – M.: GJeOTAR-Media, 2008. P.784.
36. Spasov A.A., Voronkova M.P., Snigur G.L., Cheplyaeva N.I., Chepunova M.V. Eksperimental'naya model' sakharnogo diabeta tipa 2. [The experimental model of type 2 diabetes mellitus]. *Biomeditsina [Biomedicine]* 2011. № 3. pp. 12-18. [in Russian]
37. Statisticheskii sbornik «Zdorov'e naseleniya RK i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2011 godu» [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2011]. Astana. 2012 g. P. 356.
38. Statisticheskii sbornik. «Zdorov'e naseleniya RK i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya 2015 godu» [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2015]. Astana, 2016. pp. 56-57.
39. Strategicheskii plan Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan na 2017-2021 gody [The Strategic Plan of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2017-2021] URL: <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/strategicheskii-plan-ministerstva-zdravookhraneniya-respubliki-kazahstan-na-2017-2021-gody>. (accessed: 06.04.2017)
40. Stupin V.A., Rumyantseva S.A., Silina E.V. *Kak pomoch' bol'nomu sakharnym diabetom* [How to help a patient with diabetes mellitus] Moskva. 2009. P. 80.
41. Tarychev V.V. Legitimnost' standartov okazaniya skoroi meditsinskoj pomoshchi [Legitimacy of the standards of emergency medical care]. *Medicinskoe pravo*. [Medical Law]. 2014. №1. pp.49-50. [in Russian]
42. Tlegenov A.Sh., Izuchenie i usovershenstvovanie normativno pravovykh aktov o zashchite prav bol'nykh sakharnym diabetom [Study and improvement of normative legal acts on protection of patients with diabetes mellitus]. *Vestnik KazNMU* [Annals of KazNMU]. 2014. №4. pp. 413-414. [in Russian]
43. Ferkho S.I. Problemy sakharnogo diabeta v Kazakhstane [Problems of diabetes mellitus in Kazakhstan] URL: <http://www.parlam.kz>. (accessed: 06.04.2017)
44. Khabriev R.U., Malichenko V.S., Malichenko S.B. Analiz organizatsii obespecheniya sakharnosnizhayushimi lekarstvennymi sredstvami bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii [Analysis organization of deliveries of sugar-containing medicinal preparations of patients with type 2 diabetes mellitus in the subjects of the Russian Federation]. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. 2016. №2. pp. 12-20. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-ru.pdf. (accessed: 06.04.2017).
45. Khili P.M., Dzhekobson E.Dzh. *Differentsial'nyi diagnoz vnutrennikh boleznei: Algoritmicheskii podkhod* [Differential diagnosis of

internal diseases]: M.: «Izdatel'stvo BINOM». 2007. P. 280.

46. Sharabchiev Yu.T., Dudina T.V. Organizatsionno-pravovye aspekty okazaniya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi za rubezhom. Soobshchenie 3 [Organizational and legal aspects of providing primary health care abroad]. *Meditsinskie novosti*. 2011. №1. pp. 31-40. [in Russian]

47. Shustov S.B., Khalilov Yu. Sh., Baranov V.L. *Endokrinologiya v tablitsakh i skhemakh* [Endocrinology in tables and schemes]. M.: «Izdatel'stvo MIA», 2009. pp.387 – 425.

48. Adolfsson E.T., Rosenblad A., Wikblad K. The Swedish National Survey of the Quality and Organization of Diabetes Care in Primary Healthcare Swed-QOP. *Primary Care Diabetes*. 2010. 4(2): pp. 91–7.

49. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N., Battah S., Thornalley P.J. Prevention of Incipient Diabetic Nephropathy by High-Dose Thiamine and Benfotiamine. *Diabetes*. 2003; 52: pp. 2110-2119.

50. Diabetes Care and Research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med*. 1990.7.(4): 360 p.

51. Gudbjörnsdottir S., Cederholm J., Nilsson P.M., Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care*. 2003. 26(4): pp. 1270–6.

52. Kharroubi A.T., Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*. 2015. № 6(6). pp. 850-867

53. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair Rohani Hetal. A

comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012. №380 (9859). pp. 2224-2260.

54. Looker H.C., Nyangoma S.O., Cromie D.T., Olson J.A., Leese G.P., Black M.W., Doig J., Lee N., Lindsay R.S., McKnight J.A., et al. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol*. 2014. 98.(6): pp. 790–5.

55. Mudaliar U., Kim W.C., Kirk K., Rouse C., Narayan K.M.V., Ali M. Are recommended standards for diabetes care met in Central and South America? A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. 100(3): pp. 306–29. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.010. [PubMed].

56. Reusch J.E., Manson J.E., et al. Management of Type 2 Diabetes in 2017: Getting to Goal. *JAMA*. 2017. Vol.317. №10 P. 1015-1016.

57. Rothe U, Müller G, Schwarz PEH, Seifert M, Kunath H, Koch R, Bergmann S, Julius U, Bornstein S.R, Hanefeld M, et al. Evaluation of a diabetes management system based on practice guidelines, integrated care, and continuous quality management in a federal state of Germany: a population-based approach to health care research. *Diabetes Care*. 2008. 31(5):R. 863–8.

58. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. *World Health Organization*, 2011 (WHO/NMH/CHP/ CPM/11.1).

Контактная информация:

Цигенгагель Оксана Павловна - магистр медицинских наук по специальности «Общественное здравоохранение», специалист по производственной практике Государственного медицинского университета города Семей

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Юность 45 - 40.

E-mail: oxi200909@mail.ru

Телефон: 7 747 6218603

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы көпшілік сызықтық регрессивтік талдауды қолдану

Біртума зерттеулер

Узбеков Д.Е., Шичиджо К., Фуджимото Н., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Чайжунусова Н.Ж., Кайрханова Ы.О., Саимова А.Ж., Хоши М., Рахыпбеков Т.К.
Радиация әсерінен егеуқұйрықтардың жіңішке ішегінде туындаған апоптоз

Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саимова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М.

Ішкі және сыртқы сәулеленудің әсерінен егеуқұйрықтарының тоқ ішегінің микрофлорасының сандық және сапалық құрамы

Сухин В.С.

Эндометриалды стромалды саркомамен науқастардың өміршеңдігі көрсеткіштеріне бірнеше клиникалық факторлардың әсері

Даутов Д.Х., Нугурбекова А.К., Блажывичене А.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар науқастардың өмір сапасына мейірбикелік күтім әсері

Хисметова З.А., Атабаева А.К., Самарова У.С., Худайбердина К.М.

Медицина жоғарғы оқу орындарының (Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті) студенттерінің репродуктивті мінез - құлықтың медико- әлеуметтік аспектілері

Әдебиеттерге шолу

Омарова А.О., Тусупова К.М., Берндтссон Р., Калишев М.Г.

Сумен байланысты сырқаттардың дамушы елдердегі ауыртпалығы. Әдебиетке шолу

Цигенгагель О.П., Глушкова Н.Е., Советбеков Д.Е.

Қазақстан Республикасында қант диабетімен ауыратындарға дәрігерлік көмек көрсетуді құқықтық реттеудің заманауи жағдайы. Әдебиетке шолу

Table Of Contents

Research methodology

5-31 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M.**
Application of the multivariable linear regression analysis in healthcare using SPSS software

Original articles

32-44 **Uzbekov D.E., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Chaizhunusova N.Zh., Kairkhanova Y.O., Saimova A.Zh., Hoshi M., Rakhypbekov T.K.**
Radiation-induced apoptosis in the small intestine of rats

45-58 **Kairkhanova Y.O., Zavorokhina O.A., Saimova A.Zh., Uzbekov D.E., Chaizhunusova N.Zh., Stepanenko V.F., Rakhypbekov T.K., Hoshi M.**
Quantitative and qualitative composition of large intestinal microflora in the rats following the internal and external irradiation

59-73 **Sukhin V.S.**
The influence of some clinical factors on survival of endometrial stromal sarcoma patients

74-83 **Dautov D.Kh., Nugurbekova A.K., Blazhyvichene A.**
Effect of nursing care on the quality of life of patients with chronic heart failure

84-94 **Khismetova Z.A., Atabayeva A.K., Samarova U.S., Khudaiberdina K.M.**
Medical and social aspects of reproductive behavior of the medical school students (for example the Semey State medical university)

Reviews

95-109 **Omarova A.O., Tussupova K.M., Berndtsson R., Kalishev M.G.**
Burden of water-related diseases in developing countries. Review.

110-124 **Tsygengagel O.P., Glushkova N.Ye., Sovetbekov D.Ye.**
Modern status of legal regulation of rendering medical care of diabetic patients in the Republic of Kazakhstan. Review.

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 28.06.2017 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 15,8.

Тираж 500 экз.