

КАД 14.00.16
А44
А-805

Обязат. экз.

На правах рукописи

Акугинова Зоя Дмитриевна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА
В БИОГЕОХИМИЧЕСКИХ
СУБРЕГИОНАХ ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.16 – патологическая физиология

14.00.26 – фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Саранск 2004

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Работа выполнена в Чувашском государственном университете им И Н Ульянова

Научный консультант заслуженный деятель науки Чувашской Республики, доктор медицинских наук, профессор **Викентий Леонидович Сусликов**
Официальные оппоненты застуженный деятель науки Республики Мордовия доктор медицинских наук, профессор **Вельмира Михайловна Мамыкина** заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Иван Иванович Воложин**



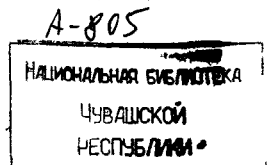
д.,
наук, профессор **Валиев**
твенный
медицинский университет

Защита состоится «__» _____ 2004 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212 117 08 при ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н П Огарева» (430000 г Саранск, ул Большевистская д 68)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н П Огарева» (430000 г Саранск, ул Большевистская д 68)

Автореферат разослан «__» _____ 2004 года

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор



С А Козлов

Актуальность проблемы. Ситуация по туберкулезу в Чувашской Республике (ЧР) является отражением событий в Российской Федерации и мире В Российской Федерации туберкулез в последнее десятилетие стал острой медико-социальной проблемой В ЧР после длительного периода снижения и стабилизации заболеваемости туберкулезом с 1993 года отмечается увеличение этого показателя Заболеваемость всеми формами в 2003 году составила 59,1 на 100000 населения Смертность от туберкулеза увеличилась и достигла в 2002 году 12,6 на 100000 населения Отмечается высокий уровень смертности среди впервые выявленных больных туберкулезом в возрастной группе от 20 до 44 лет, что свидетельствует о позднем выявлении больных и утяжелении структуры клинических форм

Клинические и секционные материалы свидетельствуют о преобладании остротечущих и генерализованных форм Особую тревогу вызывает увеличение количества больных среди лиц молодого и работоспособного возраста В структуре впервые выявленных больных на 32% чаще стали регистрироваться распространенные процессы с деструкцией органов и массивным бактериовыделением, увеличение лекарственной устойчивости до 35 – 50%

Повышение заболеваемости туберкулезом обусловлено также увеличением числа рецидивов за 5 лет они увеличились на 50% (Гавриленко В С , 1998, Хоменко А Г и соавт , 1999) Все больше выявляется больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (Мингалимова Р Г и соавт , 1997) Возрос удельный вес туберкулеза внелегочных локализаций головного мозга, позвоночника, мочеполовой системы и других органов Из числа больных активным туберкулезом 30 % являются инвалидами, из них около 70 % – лица трудоспособного возраста (Республиканская целевая программа по совершенствованию противотуберкулезной помощи населению Чувашской Республики на 2001 – 2003 гг , 2001)

55.4 (2. ПОС. ЧУ. В); 022₂
 К 55.4; 022

В настоящее время по данным ВОЗ 1/3 населения планеты инфицирована туберкулезом (Porter J. et al., 1994; WHO Report TB, 1996). Т.С. Хрулева (2001) считает, что до 90% взрослого населения России является потенциальным (до определенного момента – пассивным) резервуаром инфекции. Туберкулез уносит больше жизней, чем любая другая инфекция (Кобелева Г.В. и соавт., 2002). Из всех смертей, которые можно было бы избежать, 25% составляет смертность от туберкулеза (Пунга В.В. и соавт., 1997; WHO Report TB, 1996).

В патогенезе туберкулеза как в отечественной, так и в зарубежной литературе недостаточное внимание уделяется исходному состоянию уровня здоровья больных, которое формируется под влиянием экологических, социально-экономических, географических условий среды обитания. Эти условия оказывают существенное влияние на состояние иммунитета, резистентности к туберкулезу (Хайтов Р.М., 1995; Калмыкова Г.Н. и соавт., 1996; Каминская Г.О. и соавт., 2004).

В.Л. Сусликовым и В.Д. Семеновым (1981) проведено биогеохимическое районирование территории Чувашской Республики с выделением субрегионов биосферы – Прикубниноцивильского (ПЦС) – с недостатком микроэлемента (МЭ) кремния в водно-пищевых рационах жителей ($5,6 \pm 1,4$ мг/сутки) и его избытком ($31,4 \pm 3,3$ мг/сутки) в Присурском (ПС). Остается не ясной роль МЭ кремния в патогенезе туберкулеза. До настоящего времени не установлено его значение в формировании защиты организма от туберкулезной инфекции. Не изучен характер клинических проявлений и особенностей течения туберкулеза в условиях различной обеспеченности организма МЭ кремнием. Не проводились также исследования о возможности применения недостающего МЭ кремния в сочетании с противотуберкулезными препаратами (ППП) в эксперименте и клинике.

Решение указанных задач является актуальным, поскольку открывает новые подходы к возможности повышения эффективности химиотерапии путем ее сочетания с препаратами, содержащими МЭ кремний.

Цель исследования: изучить патофизиологические особенности резистентности к туберкулезной инфекции в эксперименте и клинике в условиях биогеохимических субрегионов биосферы Чувашской Республики, определить значение избытка и недостатка микроэлемента кремния в патогенезе, клинике и лечении этого заболевания.

Основные задачи исследования:

1. Провести оценку механизмов естественной физиологической защиты интактных мышей, выращенных в течение 6 – 8 поколений на рационе с недостатком и избытком микроэлемента кремния.
2. Изучить особенности экспериментального туберкулеза на инбредных мышцах, адаптированных к биогеохимическим условиям Чувашии, а также возможность коррекции иммунитета микроэлементом кремнием.
3. В случайной выборке репрезентативных групп населения из сравниваемых биогеохимических субрегионов Чувашской Республики выявить специфические и неспецифические факторы риска заболевания туберкулезом.
4. Провести сравнительную оценку эпидемиологических показателей в сходных биогеохимических субрегионах Чувашской Республики и Саха, Якутия Республики.
5. Исследовать особенности клинико-морфологических проявлений, осложнений, причин смерти от туберкулеза в сравниваемых биогеохимических субрегионах Чувашии.
6. Изучить эффективность лечения больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами с применением недостающего микроэлемента кремния в качестве средства патогенетической терапии.

Научная новизна работы. Впервые на основе экспериментального, эпидемиологического, клинико-морфологического материалов прослежено формирование естественных физиологических механизмов защиты и специфического иммунитета, проявлений туберкулеза в сравниваемых биогеохимических субрегионах Чувашской Республики: Прикубниноцивильского – с недостатком микроэлемента кремния и его избытком

в Присурском, а также особенности заболеваемости и смертности от туберкулеза в сходных биогеохимических субрегионах биосферы Чувашии и Республики Саха, Якутия.

Изучены особенности патогенеза туберкулеза в эксперименте при недостатке и избытке микроэлемента кремния. Установлены различия по уровню сопротивляемости к туберкулезной инфекции инбредных животных, выращенных в течение 6-8 поколений в условиях недостатка и избытка микроэлемента кремния.

Исследовано иммуннокорректирующее воздействие микроэлемента кремния при лечении туберкулеза экспериментальных животных со сниженным иммунным статусом, сформировавшимся в условиях недостатка микроэлемента кремния.

Изучено формирование специфических и неспецифических факторов риска туберкулеза в сравняемых биогеохимических субрегионах Чувашии. Применено биогеохимическое районирование ограниченной территории для изучения патогенеза, клинико-морфологических проявлений, осложнений, причин смерти от туберкулеза в сравняемых субрегионах биосферы Чувашской Республики.

Проведена терапия впервые выявленных больных деструктивными формами туберкулеза легких препаратом микроэлемента кремния в комбинации с противотуберкулезными препаратами, позволившая повысить её эффективность, сократить сроки лечения, снизить его стоимость.

Практическая значимость работы

В условиях длительного опыта на инбредных мышах показано значение недостатка и избытка микроэлемента кремния в организме на формирование резистентности к туберкулезной инфекции.

Проведенные экспедиционные обследования репрезентативных групп населения в полярных по стандартизованным показателям заболеваемости и смертности от туберкулеза административных районах Чувашской Республики позволили выявить особенности иммунного статуса, факторов риска заболевания туберкулезом в сравняемых биогеохимических субрегионах

биосферы Чувашии. Мониторинг состояния механизмов естественной физиологической защиты в субрегионах с низким уровнем кремния в пищевой биогеохимической цепи позволит осуществить раннюю диагностику иммунологических нарушений, состояния предболезни, провести коррекцию выявленных нарушений, в том числе препаратами микроэлемента кремния.

Результаты, полученные в ходе работы, показали целесообразность использования биогеохимического районирования в изучении эпидемиологии туберкулеза, особенностей его выявления, клинических проявлений, возможности лечения недостающим микроэлементом кремнием.

Показана высокая эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких препаратом кремния при его удовлетворительной переносимости, что позволяет существенно улучшить медицинскую и трудовую реабилитацию больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На фоне сниженного уровня микроэлемента кремния в пищевой биогеохимической цепи у интактных мышей формируются значительные предпатологические изменения естественных физиологических механизмов защиты.

2. Добавление микроэлемента кремния в рацион линейных мышей корректирует иммунный статус при экспериментальном туберкулезе в условиях его недостатка в пищевой биогеохимической цепи.

3. На фоне сниженного уровня микроэлемента кремния в пищевой биогеохимической цепи происходит большее накопление неспецифических и специфических факторов риска туберкулеза (посттуберкулезных изменений).

4. В субрегионе с недостатком микроэлемента кремния в пищевой биогеохимической цепи туберкулез протекает в более тяжелой форме, носит распространённый характер, отличается длительностью и неуклонно прогрессирующим течением с частой деструкцией легочной ткани; в условиях избытка микроэлемента кремния отмечается острое течение специфического процесса с выраженным экссудативным компонентом и быстрой

инволюцией заболевания, что находит отражение в более низких эпидемиологических показателях.

5. Комплексная терапия больных деструктивным туберкулезом легких противотуберкулезными средствами и препаратом микроэлемента кремния значительно повышает эффективность терапии, уменьшает остаточные изменения, сокращает сроки и стоимость лечения.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации вошли в конспект лекций для студентов IV-VI курсов «Организация противотуберкулезной помощи населению», используются в учебном процессе со студентами III-VI курсов Чувашского государственного университета на циклах «фтизиатрия» и «профилактическая медицина».

Материалы исследования внедрены в работу терапевтических отделений Республиканского противотуберкулезного диспансера ЧР.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на итоговых научных конференциях Чувашского государственного университета им. И.Н.Ульянова (1986 – 2003), заседаниях научного общества фтизиатров Чувашской Республики (Чебоксары, 1986–2002), научно-практических конференциях «Научные достижения – в практику здравоохранения (Чебоксары, 1986 – 2000), научно-практических конференциях II городской больницы г. Чебоксары (1996-2000), юбилейных научно-практических конференциях к 60-летию РПТД Чувашской Республики (Чебоксары, 1997) и 65-летию противотуберкулезной службы Чувашской Республики (Чебоксары, 2002), X Всесоюзной научной конференции «Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве» (Чебоксары, 1986), Всесоюзном симпозиуме «Микроэлементозы человека» (Москва, 1989), научной конференции «Реализация социальной политики КПСС – важнейшая задача профсоюзов: опыт, проблемы учебных заведений» (Москва – Чебоксары, 1989), научно-практическом семинаре «Географические аспекты экономики, культуры и здравоохранения Чувашской АССР» (Чебоксары, 1989), Всесоюзной конференции «Экологические аспекты иммунопатологических

состояний» (Алма-Ата, 1990), II Республиканской научной конференции по проблемам медицинской географии (Чебоксары, 1990), межвузовской конференции «Высшая школа – народному хозяйству» (Чебоксары, 1992), Всероссийском симпозиуме «Иммунодиагностика и патогенез болезней, вызванных микобактериями» (Астрахань, 1994), II (XII) съезде научно-медицинской ассоциации фтизиатров СНГ (Саратов, 1994), IV съезде научно-медицинской ассоциации фтизиатров России (Йошкар-Ола, 1999), I Международном симпозиуме «Современные проблемы геохимической экологии болезней» (Чебоксары, 2001), VII Российском съезде фтизиатров (Москва, 2003).

Публикации. Основные результаты исследований отражены в 35 работах, из них в центральной печати – 14, в том числе в центральных журналах – 9. По материалам работы получен патент РФ «Способ лечения туберкулеза легких» № 2000110925/14 от 28.04.2000; зарегистрировано 3 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 25 таблицами. Библиографический список включает 368 работу, из них отечественных – 223 и иностранных – 145 авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалы и методика изучения действия биогеохимических факторов на особенности туберкулеза в условиях экспериментального моделирования Эксперименты проведены в двух сериях на 396 инбредных мышах в возрасте 2 месяцев линии СВА/Sto массой 18-20 г. Для размножения были выделены 2 группы животных: первая содержалась на кормах (зерновые культуры) и питьевой воде из ПЦС с недостатком кремния (село Янтиково) – группа Я; вторая – из ПС с избытком кремния (село

Алгаши) – группа А. Третья группа животных Я+Si являлась потомками группы Я, получавшей с третьего месяца жизни корма и воду из Присурского субрегиона с избытком кремния. При проведении химиотерапии группы соответственно получали названия: А+х/т, Я+х/т, Я+х/т+Si. В каждой группе находилось 12 животных с одинаковым количеством самцов и самок.

Для заражения туберкулезом в латеральную хвостовую вену двухмесячных мышей вводили 25 мкг *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RV, что соответствует 2×10^5 колониеобразующих единиц микобактерий туберкулеза (КОЕ МБТ). Заражение подтверждалось специфическими иммунологическими тестами, морфологическими исследованиями внутренних органов, высеваемостью микобактерий из гомогената селезенки. Для лечения мышей через 2 недели после заражения внутримышечно вводили изониазид из расчета 10 мг/кг, стрептомицин – 25 мг/кг в сутки. По окончании экспериментов животных забивали в соответствии с Методическими рекомендациями по эвтаназии экспериментальных животных (Куклина С.А. и соавт., 1985).

С целью изучения выживаемости было выделено 6 групп по 15 мышей, за которыми после заражения МБТ, вели наблюдение в течение 4 месяцев.

Общий и биохимический анализы крови проводили по общепринятой методике через 3 недели после заражения (Карпищенко А.И., 2002).

*Иммунологические тесты*¹. Оценка реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на туберкулин проводили по методу, описанному М.М. Авербахом и соавт. (1980), в собственной модификации. Суспензии лимфоидных клеток, обогащенных Т-лимфоцитами, получали по методике Б.В. Никоненко (1992). Для определения пролиферативного ответа лимфоцитов популяции лимфоидных клеток ресуспендировали в полной питательной среде. Подсчет активности Т-лимфоцитов проводили

¹ Данный раздел работы проведен в лаборатории экспериментальной иммуногенетики Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской АМН

с соникатом *M. tuberculosis* H₃₇ RV (10 мкг/мл), конковагином А («Pharmacia») – 2,5 мкг/мл, липополисахаридом (ЛПС) – 2 мкг/мл на сцинтилляционном β-счетчике «Бета-2» (Никоненко Б.В., 1992). Уровень противотуберкулезных антител определяли иммуноферментным анализом по методу E. Engvar, P. Perelman (1971). Оценка функциональной активности нейтрофилов определяли через 3 недели после заражения по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Виксман М.Е., 1979; Маянский А.Н., 1991). Результат реакции представляли в виде двух показателей: процентное содержание диформазаположительных нейтрофилов и индекс активации нейтрофилов (ИАН).

*Морфологический анализ*² специфических изменений в легких, лимфатических узлах, селезенке, тимусе и печени осуществляли после подготовки гистологических препаратов, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Для определения селезеночного индекса (СИ) селезенку экспериментальных животных взвешивали.

$$СИ = \frac{\text{средняя масса селезенки зараженных мышей}}{\text{средняя масса селезенки интактных мышей}}$$

Интактные животные были из одноименных групп и той же массы, что и экспериментальные мыши (Никоненко Б.В., 1992).

Бактериологический анализ проводили через 3 недели после заражения методом посева гомогената селезенки на 90-миллиметровые чашки Петри с oleиновым агаром Дюбо («Difco») и инкубации в термостате при $t=37^{\circ}\text{C}$ в течение 3 недель с последующим пересчетом КОЕ МБТ на орган зараженной мыши (Никоненко Б.В., 1992).

Содержание кремния в печени мышей определялось на атомно-абсорбционном спектрометре С-115 М1 в пламени ацетилен – воздух.

² Выражаем большую благодарность доктору медицинских наук, профессору М.М. Авербаху за консультации при написании данного раздела работы.

Изучение частоты заболеваемости и смертности от туберкулеза в сравниваемых биогеохимических субрегионах ЧР. Изучены стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза по административным районам ЧР (1966 – 1996 гг.). Исследование указанных показателей в эти годы связано с тем, что они были относительно благополучны по эпидемиологии туберкулеза, когда социальные и другие факторы не имели столь существенного значения, как в последующем. Это позволило выявить административные районы со сверхвысокими, высокими и средними показателями заболеваемости и смертности населения от туберкулеза.

Для сравнительного изучения особенностей туберкулеза выделены в ЧР административные районы: Янтиковский и Аликовский – из ПЦС, Поречский и Алатырский – из ПС, а на территории Республики Саха, Якутия со сходными биогеохимическими условиями – Абыйский и Алданский.

Методика сравнительного изучения физиологических реакций практически здоровых людей из сравниваемых биогеохимических субрегионов ЧР. При отборе групп для исследования использован метод копия-пара, обеспечивающий сравнение обследованных по ряду социально-биологических признаков и вычленение биогеохимического фактора. Общий анализ крови, белковый обмен исследованы у 167 здоровых лиц по общепринятым методикам (Карпищенко А.И., 2002). Исследование иммунограмм проведено у 163 здоровых коренных жителей (77 жителей ПЦС и 86 жителей ПС в возрасте от 16 до 60 лет, а также у 28 добровольно участвовавших в обследовании студентов 17 лет из сравниваемых субрегионов), туберкулиновых проб у добровольно участвовавших в обследовании здоровых студентов этого же возраста (231 человек).

В суспензии мононуклеарных клеток определяли относительное содержание Т-лимфоцитов (Е-РОК – спонтанных или Е-розеток) и В-лимфоцитов (ЕАС-РОК – комплементарных ЕАС-розеток) (Mendes N.F. et al., 1973). Кроме того, определяли ранние высокоavidные Е-РОК при инкубации смеси лимфоцитов с эритроцитами баранов в течение 15 мин при 37°C (Wy-

bran J. et al., 1973). Для количественной оценки субпопуляций Т-лимфоцитов использовали метод L. Moretta и соавт. (1973) в модификации Э.Г. Скрыбиной (1987). Функциональную активность Т-лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на фитогемагглютинин (ФГА). Уровни сывороточных иммуноглобулинов М, G, А определяли по G. Manchini et al. (1965). Оценку функционального состояния нейтрофилов производили по результатам реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ – тест) *in vitro* по методу А.М. Маянского (1991).

Методика сравнительного изучения особенностей туберкулеза в сравниваемых биогеохимических субрегионах биосферы ЧР. Проведен анализ клинических материалов, изучены 2461 история болезни, 74 амбулаторные карты ЦРБ пациентов с туберкулезом легких, произведена повторная оценка флюорограмм 98% жителей Поречского и Янтиковского районов. Административные районы в сравниваемых биогеохимических субрегионах биосферы были идентичными по состоянию медицинского обслуживания, характеру производственной деятельности населения, национальному признаку, половозрастному составу, а также степени благоустройства населенных пунктов.

Процентное содержание CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{20}^+ , CD_{16}^+ - лимфоцитов оценивали методом иммунофлюоресценции с помощью соответствующих моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) согласно стандартным методикам. Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали по стандартному латекс-методу с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа (Хайтов В.М., 1995). Уровни сывороточных иммуноглобулинов классов М, G, А определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Manchini с соавт. (1965). Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли по стандартной методике путем преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д (Хайтов В.М., 1995).

Методика лечения больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами и силицией. Исследование проведено в 1996-1997 году на базе Республиканского

противотуберкулезного диспансера ЧР. На проведение данного исследования во всех случаях было получено согласие всех пациентов. Для лечения больных туберкулезом легких применен препарат кремния – «жевательные таблетки с содержанием силицеи» (регистрационный номер: № 921002; производитель: Др. Тайс Natur Produkt ABC Германия – Санкт-Петербург).

Под наблюдением находились 120 пациентов, в преобладающем большинстве (от 90 до 100%) больные были из кремнийдефицитных ПЦС и Приволжского субрегиона. В соответствии с задачами исследования выделено 3 группы больных: первая (I) группа – 56 больных, лечившихся обычно принятыми противотуберкулезными препаратами (ПТП) без применения силицеи, вторая (II) – 31 человек на фоне ПТП получали силицею в дозе 10 мг, третья (III) группа – 33 человека, получавших на фоне ПТП 20 мг силицеи. Дозы силицеи подобраны на основе принципов лечебного применения микроэлементов в качестве биотиков (Венчиков А.И., 1982). Силицею назначали на ночь, исходя из особенностей суточного обмена кремния в организме (Сабадаш Е.В., 1971). Специфическое лечение осуществляли изониазидом, рифадином, пипразинамидом, этамбутолом, стрептомицином или канамицином. Для оценки эффективности лечения у пациентов рассматривалась степень регрессии патологического процесса к концу стационарного этапа лечения (Скворцова Л.А. и соавт., 2003).

Статистическая обработка проведена с помощью процессора электронных таблиц Excel из пакета прикладных программ Microsoft Office 2000 в среде WINDOWS-98. Цифровой материал обработан статистически с применением критерия t Стьюдента и вычислением стандартной ошибки разности результатов при экспериментальном туберкулезе, эпидемиологических показателей по туберкулезу в сравниваемых биогеохимических субрегионах и клинических исследованиях относительно групп животных и людей, испытывавших дефицит микроэлемента кремния. Интенсивность связи между двумя рядами наблюдений оценивали на основании вычисления коэффициента корреляции Пирсона (Гланц С., 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования интактных мышей, адаптированных к условиям избытка и недостатка микроэлемента кремния

У интактных мышей, получавших рацион с недостатком кремния, по сравнению с теми, которые получали корма и воду с избытком кремния, определялись более низкие показатели массы ($p < 0,001$). У них же отмечался более низкий уровень эритроцитов ($4,23 \pm 0,23 \times 10^{12}/л$) и гемоглобина ($123,75 \pm 1,72$ г/л) по сравнению с аналогичными показателями у мышей, выращенных на рационе из ПС ($5,20 \pm 0,24 \times 10^{12}/л$ и $148,87 \pm 3,20$ г/л, $p < 0,001$). Показатели группы Я+Si занимали промежуточное положение: содержание эритроцитов составляло $4,70 \pm 0,19 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – $136,01 \pm 1,82$ г/л, ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Наиболее высокий уровень лейкоцитов характерен для животных группы А – $10,28 \pm 0,14 \times 10^9/л$. В группе Я этот показатель составил $7,40 \pm 0,23 \times 10^9/л$ ($p < 0,001$). Перевод на рацион из ПС мышей, выращенных на кормах ПЦС, приводил к увеличению количества лейкоцитов до $8,75 \pm 0,21 \times 10^9/л$ ($p < 0,001$).

В лейкоформуле мышей, получавших рацион с избытком кремния как в продолжение 6-8 поколений, так и одного месяца, выявлялись достоверно более высокие показатели уровня эозинофилов ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,001$) и моноцитов ($p < 0,05$). В протеинограммах у мышей, получавших рацион с избытком кремния обнаруживалось более высокое содержание общего белка, α_2 - и γ -глобулинов ($p < 0,001$). Фагоцитарная активность нейтрофилов у животных определялась на более высоком уровне в группе мышей, адаптированных к избытку кремния в пищевом рационе ($p < 0,05$). При сравнении функциональной активности лимфоцитов наиболее низкие индексы стимуляции РБТЛ как с ФГА, так и с конковалином А регистрировались в группе, получавших рацион с недостатком кремния: $20,80 \pm 1,48$ и $31,93 \pm 2,72$. У животных, получавших избыточное количество кремния в рационе в течение одного месяца (группа Я + Si), оп-

ределялись максимальные значения РБТЛ: $36,69 \pm 1,19$ и $94,48 \pm 3,85$ ($p < 0,001$). Уровень стимуляции лимфоцитов с неспецифическими Т-клеточными митогенами ФГА и конковалином А мышей группы А занимали срединное положение: $34,45 \pm 1,41$ и $87,62 \pm 3,07$. При сравнении со значениями группы Я выявлена высокая степень достоверности – $p < 0,001$ в обоих случаях.

У мышей, получавших рацион из ПС, содержание кремния в печени было в 2,8-3,1 раза выше по сравнению с теми, кто получал корма и воду из ПЦС ($p < 0,001$). При определении коэффициента корреляции между содержанием кремния в печени и массой интактных мышей выявлена достоверная прямая корреляционная средняя связь ($r = + 0,67$). Такая же зависимость определена между содержанием кремния в печени и функциональной активностью нейтрофилов: $r = + 0,59$. Наиболее сильная прямая корреляционная связь обнаружена между содержанием кремния в печени интактных мышей и РБТЛ с ФГА ($r = + 0,88$) и конковалином А ($r = + 0,94$).

Таким образом, выявленные особенности естественной физиологической защиты можно расценивать как адаптационную реакцию на «стресс-фактор» (избыток кремния), причем у мышей группы А ответ организма напоминает реакцию «спокойной активации», а группы Я+Si – «повышенной активации» (Гаркави Л.Х., 1998). Известно, что адаптация к умеренным стрессорным воздействиям дает сильный перекрестный защитный эффект (Саркисов Д.С., 1987).

Исследование инбредных мышей, адаптированных к условиям избытка и недостатка микроэлемента кремния, при экспериментальном туберкулезе

При экспериментальном туберкулезе в группе Я все мыши пали к 48-му, Я+Si – 51-му, А – 60-му дню наблюдения. На фоне лечения противотуберкулезными препаратами у мышей групп А+х/т, Я+х/т+Si выживаемость достоверно выше, чем у животных группы Я+х/т ($p < 0,05$) (рис. 1).

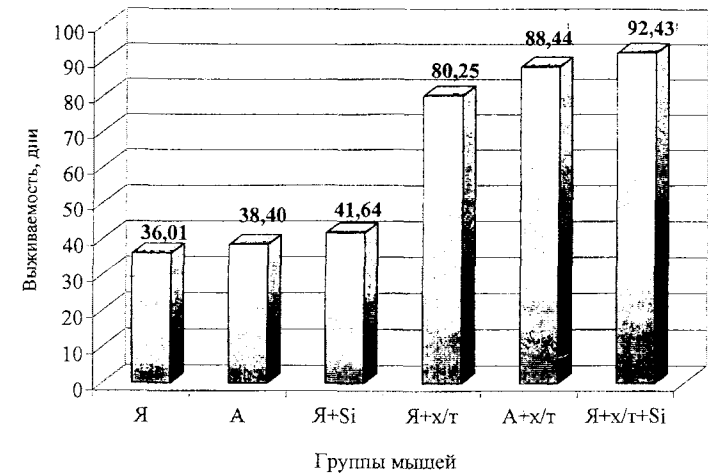


Рис. 1. Выживаемость животных при экспериментальном туберкулезе, дни

Снижение массы тела через 3 недели после заражения МБТ является одним из проявлений туберкулезной интоксикации. Наименьшее среднее значение определялось у мышей группы Я ($15,86 \pm 0,05$ г), наибольшее – у группы А ($19,10 \pm 0,08$ г, $p < 0,001$). Достоверно определялась разница между группой Я+х/т ($16,75 \pm 0,08$ г) и А+х/т ($19,45 \pm 0,07$ г) ($p < 0,001$). Показатель группы Я+х/т+Si ($16,93 \pm 0,06$ г) несколько выше такового в группе Я+х/т ($p > 0,05$).

Общее число лейкоцитов в группе Я составляло $16,40 \pm 0,18 \times 10^9$ /л, в группе А – $18,60 \pm 0,44 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). При добавлении кремния животным, находившимся в условиях его недостатка, число лейкоцитов достигало $20,10 \pm 0,26 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). В процессе химиотерапии наблюдались сходные различия между сравниваемыми группами ($p < 0,001$). У животных, получавших избыточное количество кремния в пищевом рационе, выявлялось большее относительное и абсолютное количество эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов и меньшее – нейтрофилов (в том числе и палочкоядерных) по сравнению с мышами, испытывавшими недостаток кремния в кормах и воде.

При сравнении лейкоформулы мышей, зараженных МБТ и интактных животных выявлено, что нарастание нейтрофилаза более выражено происходило в группах Я+Si – на 58% и Я – 44%, тогда как у мышей, получавших рацион с избытком МЭ кремния в течение 6 – 8 поколений, этот показатель увеличился на 32,2%, что свидетельствовало о меньшей предрасположенности к деструктивным процессам у животных группы А. Заражение летальной дозой *M. tuberculosis* H37Rv оказывало выраженное угнетающее действие на иммунитет. Наиболее значительное снижение лимфоцитов относительно уровня интактных мышей произошло в группе, испытывавших в течение 6 – 8 поколений дефицит МЭ кремния – на 51,4%. В группах А и Я+ Si данный показатель уменьшился на 29,6 и 32,2% соответственно.

Характерными особенностями протеинограмм мышей, адаптированных к биогеохимическим условиям ПС (избыток микроэлемента кремния), при экспериментальном туберкулезе как на фоне лечения противотуберкулезными препаратами, так и без него, являлись более высокое содержание общего белка, α_1 -, α_2 -глобулинов и низкое – γ -глобулинов ($p < 0,01$). Учитывая, что около 75% фракции α_1 -глобулинов составляет α_1 -ингибитор протеиназ (α_1 -антитрипсин), значительную часть α_2 -глобулинов – α_2 -макроглобулин, и их роль как мощной защиты от повреждающего действия протеиназ (Морозова Т.И. и соавт., 1999; Каминская Г.О. и соавт., 2001; Каратаев О.М., 2001), можно предположить, что на кремнийдефицитном рационе при экспериментальном туберкулезе создаются условия для неограниченного нарастания протеолитических процессов и тканевой деструкции.

При изучении ГЗТ *in vivo* выявлено, что у мышей группы Я+Si туберкулиновая чувствительность выше, чем в группе Я на 58% ($p < 0,001$). Достоверной разницы между значениями ГЗТ групп Я ($0,19 \pm 0,01$ мм) и А ($0,22 \pm 0,03$ мм) не обнаружено, но прослеживалась тенденция более высокой активности клеточного иммунитета у животных, получавших корма из ПС. Добавление кремния в рацион мышей, выращенных на кормах ПС и

получавших противотуберкулезные препараты, увеличивало выраженность туберкулиновой реакции на 32% ($p < 0,05$).

Мыши, получавшие рацион с избытком кремния, реагировали на митогены значительно сильнее, чем животные группы Я с дефицитом изучаемого микроэлемента в рационе. Результаты исследования ГЗТ *in vitro*, приведенные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Индексы стимуляции *in vitro* клеток лимфатических узлов мышей СВА при экспериментальном туберкулезе (М±m), имп/0,4 мин

Группа	Индексы стимуляции, индексы, импульсы/0,4 мин		
	в присутствии сониката H ₃₇ RV	в присутствии конковалина А	в присутствии ЛПС
Я, n=12	1,47±0,18	24,40±3,20	10,70±1,92
А, n=12	2,03±0,15*	67,80±5,36**	17,20±2,12**
Я+Si, n=12	2,41±0,32**	84,70±7,23**	15,70±1,34*
Я+x/t, n=12	1,61±0,30	54,20±4,38	9,40±1,17
А+x/t, n=12	1,70±0,28*	86,10±9,24**	10,70±1,70
Я+x/t+Si, n=12	2,20±0,30	76,30±8,45*	12,90±2,32

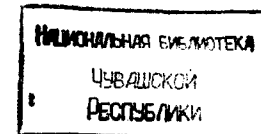
Примечание: * – степень достоверности между значениями групп Я и А, Я и Я+Si, Я+x/t и А+x/t, Я+x/t и Я+x/t+Si; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Особого внимания заслуживает факт более активной реакции бласттрансформации у мышей из групп А и Я+Si в присутствии специфических и неспецифических Т- и В-клеточных митогенов, так как этот факт подтверждает формирование более значимого противотуберкулезного иммунитета (Behar S.M. et al., 1999) на фоне избытка МЭ кремния в рационе. Исходя из результатов исследования, можно сделать вывод о благоприятном влиянии кремния на иммунитет при экспериментальном туберкулезе на фоне лечения ПТП.

Уровень специфических антител в сыворотке крови мышей, выращенных на рационе с недостатком кремния, выше, чем у мышей, выращенных на питании с его избытком ($p < 0,05$).

В спонтанном НСТ-тесте нейтрофилы у мышей группы А в 2,4 раза активнее нейтрофилов животных группы Я ($p < 0,001$).

А-805



Включение кремния в рацион мышей, выращенных на кормах из ПЦС (группа Я+Si), увеличивало показатель редукции НСТ в 1,9 раза ($p < 0,001$). При лечении противотуберкулезными препаратами уровень спонтанной реакции нейтрофилов животных, получавших избыток кремния в рационе (группы А+х/т и Я+х/т+Si), выше по сравнению с таковой у животных группы Я+х/т ($p < 0,001$). Энергетические резервы нейтрофилов, оцененные в стимулированном НСТ-тесте, у мышей, выращенных на кремнийизбыточном рационе, также зафиксированы на более высоком уровне, что можно расценить как благоприятный прогностический признак (Косина Т.Е. и соавт., 2002; Макинский А.И. и соавт., 2004).

Морфологические изменения в легких, печени, селезенке, тимусе и лимфоузлах показали, что специфический процесс имел склонность к более альтеративному воспалению у мышей, находившихся на рационе из ПЦС. У мышей группы А через один месяц после заражения гранулемы в легких занимали значительно меньшую площадь по сравнению с группой Я и были представлены макрофагами и лимфоцитами.

Через два месяца после заражения у мышей группы Я в тимусе отмечалась значительная гипоплазия ткани коркового и мозгового вещества, в селезенке – резкое уменьшение лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах, в лимфоузлах – значительное опустошение коркового слоя с обнажением ретикулярных стромальных элементов, у мышей группы А в тимусе увеличилась площадь коркового вещества и клеток в нем, в селезенке возросло количество лимфоцитов в тимуснезависимых зонах, у мышей группы Я+Si туберкулезные изменения были представлены небольшими гранулемами, состоящими в основном из моноцитов и лимфоцитов, в селезенке и лимфоузлах менее выражено снижение количества лимфоцитов по сравнению с морфологическими изменениями группы Я, в тимусе отмечалось восстановление объема коркового вещества и плотности клеток в нем по отношению к мозговому веществу. Возможно, это связано с быстрым использованием экзогенного кремния и отсутствием необходимости траты энер-

гетических и пластических ресурсов на переброс данного МЭ из органов-депо в органы и ткани, испытывающих его дефицит при туберкулезе. Следующим фактором, объясняющим высокую резистентность мышей группы Я+Si, может быть более выраженное напряжение иммунитета в связи с параллельно идущими адаптационными процессами к новым условиям биогеохимической среды, мобилизующими неспецифический компонент туберкулезного воспаления и пролиферативные процессы.

Морфологическая картина в тканях мышей группы Я+х/т отличалась от таковой группы Я уменьшением обширности гранулематозных поражений, а группы А+х/т от А – снижением полнокровия сосудов. При проведении химиотерапии у животных группы Я+х/т+Si через один месяц после заражения специфические изменения в легких были представлены небольшими гранулемами, состоящими в основном из моноцитов и лимфоцитов, выявлялись скопления лимфоидной ткани (лимфонодули) вокруг крупных и средних бронхов, чего ранее не наблюдалось. Этот факт можно объяснить более выраженным клеточным иммунитетом, проявившимся в тестах как *in vivo* («подушечковый тест»), так и *in vitro* (РБТЛ со специфическим и неспецифическими Т- и В-клеточным митогенами). В печени не выявлялся некроз гепатоцитов. В тимусе обнаруживалась лишь умеренная гипоплазия коркового вещества. В селезенке и лимфоузлах менее выраженное уменьшение количества лимфоцитов по сравнению с морфологическими изменениями группы Я. Через два месяца после заражения микобактериями отмечалось преобладание среди клеток гранулемы лимфоцитов и моноцитов, исчезновение отека и полнокровия. Наблюдалось восстановление количества лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах. Через три месяца изменения в легких были настолько минимальными, что почти не отличались от гистологической картины нормальной легочной ткани. В селезенке к этому времени в отличие от других групп, отмечалась гиперплазия фолликулов.

Селезеночный индекс мышей, получавших рацион из ПЦС, как нелеченных, так и леченных противотуберкулезными препаратами, превышал таковой у животных, получавших избыток

кремния в рационе на 44 – 63% ($p < 0,05$). Данный факт подтверждает большую выраженность гранулематозных изменений в селезенке мышей, получавших рацион с дефицитом МЭ кремния при экспериментальном туберкулезе. При посеве гомогената селезенки на среду Дюбо в группе Я – $1,80 \pm 0,13 \times 10^7$ КОЕ МБТ, а в группе А – $1,28 \pm 0,06 \times 10^7$, что подтверждает меньшую степень специфического процесса на фоне избытка МЭ кремния в рационе ($p < 0,05$). При переводе экспериментальных мышей, находившихся в условиях недостатка кремния, на рацион ПС наблюдалась тенденция снижения высеваемости до $1,50 \pm 0,09 \times 10^7$ КОЕ МБТ ($p > 0,05$). При лечении противотуберкулезными препаратами наиболее высокое количество колоний высеяно в 1 мг селезенки в группе Я+х/т – $1,2 \pm 0,08 \times 10^7$ КОЕ МБТ, тогда как в группе А+х/т – $0,9 \pm 0,1 \times 10^7$ КОЕ МБТ ($p < 0,01$), Я+х/т+Si – $1,0 \pm 0,1 \times 10^7$ КОЕ МБТ ($p > 0,05$).

На всех этапах исследования содержание кремния в печени мышей, получавших рацион из ПС, выше, чем у животных, испытывавших дефицит этого МЭ (рис. 2).

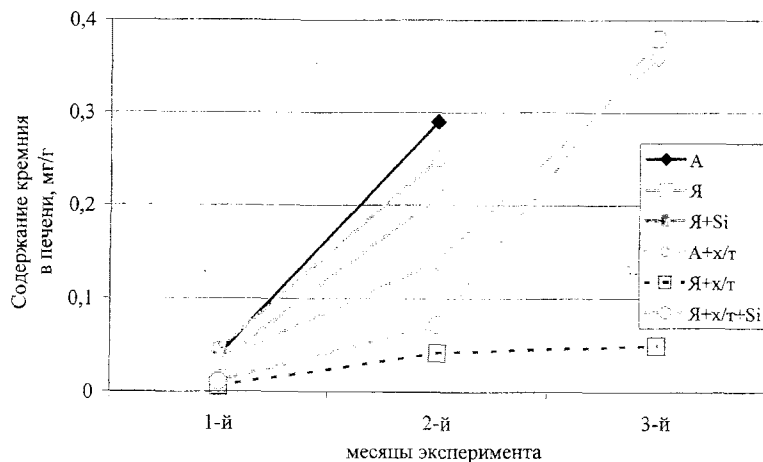


Рис 2. Содержание кремния в печени мышей при экспериментальном туберкулезе, мг/г

Выявлена достоверно высокая прямая корреляционная зависимость между содержанием кремния в печени экспериментальных мышей через 1 месяц после заражения и уровнем реакции бласттрансформации лимфоцитов с Т-клеточным митогеном конковалином А ($r = + 0,7$) и специфическим митогеном Н₃₇RV ($r = + 0,79$), а также достоверно средняя обратная зависимость со специфическими иммуноглобулинами G ($r = - 0,57 - 0,62$ в разных титрах) и высеваемостью МБТ из гомогената селезенки ($r = - 0,51$).

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что на фоне избытка изучаемого микроэлемента экспериментальный туберкулез протекает более благоприятно, что свидетельствует о положительной роли микроэлемента кремния в противотуберкулезном иммунитете.

Изучение факторов риска туберкулеза в сравняемых биогеохимических субрегионах ЧР

При сравнении гемограмм здоровых жителей ПЦС и ПС у первых выявлено уменьшение количества лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов ($p < 0,05$). У здоровых жителей ПС выявлены более высокий уровень общего белка, альбуминов, α_2 -, γ -глобулинов, более низкий уровень α_1 -глобулинов ($p < 0,01$).

У жителей ПЦС выявлено достоверное уменьшение относительного и абсолютного показателей Т-лимфоцитов ($p < 0,001$). У практически здоровых лиц из кремнийдефицитного субрегиона обнаруживалось резкое снижение способности Т-лимфоцитов образовывать «гигантские» розетки ($p < 0,001$), увеличение количества «нулевых» клеток ($p < 0,001$). Анализ результатов РБТЛ с ФГА показал резкое снижение индексов стимуляции у населяющей ПЦС популяции – до $16,22 \pm 1,85$, тогда как в кремниевом субрегионе данный показатель достиг $37,50 \pm 5,86$ ($p < 0,01$). В условиях ПЦС у жителей обнаружены достоверно более низкие количества диформазанположительных клеток по сравне-

нию с показателями жителей ПС, что свидетельствует о малой бактерицидной активности гранулоцитов (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Показатели популяций (Т -, В-) и субпопуляций (Т_ц, Т_γ) лимфоцитов в периферической крови здоровых жителей ПЦС и ПС

Показатель	ПЦС, n=86 (M±m)	ПС, n=77 (M±m)
Т-лимфоциты (Е-РОК), %	50,88±1,2	60,22±1,32***
абс.	1,17±0,04	1,64±0,07***
В-лимфоциты (ЕАС-РОК), %	20,61±0,74	17,89±0,07
абс.	0,48±0,05	0,48±0,06
О-клетки (Е-РОК, ЕАС-РОК), %	27,68±2,44	20,36±1,2*
абс.	0,63±0,08	0,57±0,09
Т _γ -лимфоциты (ЕА γ-РОК), %	20,87±0,96	17,96±1,8
абс.	0,23±0,01	0,29±0,01**
Т _ц -лимфоциты (ЕА _ц РОК), %	27,45±1,05	41,34±2,38***
абс.	0,33±0,01	0,66±0,04***
Т _ц /Т _γ	1,46±0,08	2,26±0,17***
Т _о -лимфоциты (ЕА _γ -РОК, ЕА _ц -РОК), %	52,02±1,99	40,77±2,6***

Примечания: абс. – абсолютные значения (10⁹ кл/л); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – достоверные различия между показателями жителей ПЦС и ПС

Такой дисбаланс может перейти в истинную иммуносупрессию, а затем – во вторичный иммунодефицит (Барштейн Ю.А., 1989), приводящий к повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Так, в ПЦС чаще выявлялись неспецифические инфекционные и паразитарные заболевания, ревматизм, заболевания органов дыхания, лор-органов (Сусликов В.Л., 2002). М.С. Греймер и соавт. (1989) считают, что между хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания и туберкулезом существуют взаимосвязи, определяющие генез как специфического, так и неспецифического процессов. Их сочетанное развитие усугубляет течение заболеваний.

В ПЦС в большей мере происходило накопление и специфических факторов риска туберкулеза. Они встречались в 3,1 раза чаще у детей и подростков и в 4,1 раза в возрасте 18-20 лет. Наибольшее эпидемиологическое значение из них имеют выраженные распространенные ПТИ: у жителей ПЦС они обнаруживались у 3,43%, ПС – у 1,57%. Аналогичные результаты получены при анализе ПТИ первичного генеза: 4,2% и 1,9% (p<0,05). Неактивные изменения туберкулезного характера были выявлены в 5,2 раза чаще в ПЦС, что свидетельствует о значительном накоплении факторов риска туберкулеза в этом регионе.

При изучении резистентности у студентов вузов г. Чебоксары выявлялось снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, увеличение В-лимфоцитов и иммуноглобулинов G у выходцев из ПЦС и Приволжского субрегиона (p>0,05). Студенты из ПС положительно реагировали на туберкулин в 1,2 раза чаще, у них же были выше уровень годичного виража и увеличение чувствительности к туберкулину на 6 мм и более, хотя заболеваемость среди них была ниже (p<0,05). У студентов из ПЦС отрицательные пробы регистрировались в 2,7 раза чаще по сравнению с выходцами из ПС (p>0,05), что можно объяснить недостаточно выраженным клеточным иммунитетом. Среди студентов из ПЦС в 8,42 раза больше лиц с гиперергической пробой, то есть здесь происходило накопление группы риска, из которых в последующем при воздействии неблагоприятных факторов развивалось заболевание. Все заболевшие студенты (31 человек) были из ПЦС. Специфический процесс у них развивался незаметно на фоне других неспецифических заболеваний и имел как первичный, так и вторичный генез. Клинические формы были различными: от туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов до фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и туберкулезного спондилита.

Таким образом, выявленные особенности обмена белков, более высокий уровень иммунной защиты (клеточного специфического иммунитета и фагоцитоза), меньшее накопление ПТИ, вероятно, защищают жителей кремнивого субрегиона от высокой заболеваемости и смертности от туберкулеза.

Особенности эпидемиологических показателей по туберкулезу в сходных биогеохимических субрегионах биосферы Чувашской и Саха, Якутия Республик

Выявлено, что на территории ПС в двух административных районах – Алатырском и Порецком за 1966-1996 годы зарегистрированы сверхнизкие и низкие стандартизованные показатели смертности от туберкулеза и среднереспубликанские – заболеваемости. Именно в этих административных районах большинство источников водоснабжения ориентировано на подземные воды аллювиальных и меловых отложений, водовмещающие породы которых представлены песками, известняками, кремнистыми породами. В Аликловском и Янтиковском районах ПЦС показатели заболеваемости выше среднереспубликанского уровня, а показатели смертности сверхвысокие – в Аликловском, среднереспубликанские – в Янтиковском районах. В ПЦС кремнистые породы не содержатся. На территории Абыйского района Республики Саха, сходной с ПЦС Чувашии, в пищевой биогеохимической цепи отмечается выраженный недостаток кремния, йода. Сходный с ПС Чувашии Алданский район Якутии расположен на Алданском нагорье, в подземных грунтовых водах высокие (15-20 мг/л) концентрации кремниевой кислоты, поверхностные – также обогащены кремнием. Почвы Ленского района Якутии, как и почвы ПС Чувашии, содержат относительно низкие концентрации йода, обогащены кремнием. В районах с низким содержанием кремния в пищевой биогеохимической цепи заболеваемость туберкулезом выше на 38% в Чувашии, на 66,2% в Якутии ($p < 0,001$). В последней, вероятно, сказываются еще и более суровые климатические условия. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость заболеваемости туберкулезом от содержания кремния в питьевых водах ($r = - 0,70$). Еще большая зависимость от биогеохимических факторов прослеживается при сравнении смертности от туберкулеза. Так, в Абыйском районе Якутии она на 102% выше, чем в Ленском; на 69% — в ПЦС ЧР ($p < 0,001$). При этом выявлена средняя обратная

корреляционная зависимость показателей смертности от содержания кремния в питьевых водах ($r = - 0,40$). Следовательно, на территориях ЧР и Республики Саха, Якутия существуют аналогичные субрегионы по геологическим, микроэлементным особенностям, обуславливающие различную резистентность к туберкулезной инфекции.

Особенности туберкулеза в сравниваемых биогеохимических субрегионах биосферы Чувашии

При изучении исходного состояния иммунной системы у больных туберкулезом легких из сравниваемых биогеохимических субрегионов выявлялось снижение показателей иммунитета у больных ПЦС по сравнению с ПС, что проявлялось более низкими значениями относительного числа лимфоцитов, CD_3^+ , CD_4^+ и иммунорегуляторного индекса CD_4^+/CD_8^+ , эозинофилов, более высокого уровня ЦИК (табл. 3). Вышеприведенные сведения свидетельствуют о нарушении клеточной резистентности организма в ПЦС. А.А. Приймак и соавт. (1995) связывают патогенез туберкулеза с клеточным уровнем десинхроноза.

Т а б л и ц а 3
Некоторые показатели иммунограмм у больных туберкулезом легких из ПЦС и ПС

Показатель	ПЦС (M±m)	ПС (M±m)
Лимфоциты, %	29,68±1,70	31,12±2,59
CD_3^+ , %	48,88±2,06	52,00±2,90
CD_4^+ , %	28,72±1,72	34,06±2,40*
CD_4^+/CD_8^+	1,34±0,08	1,80±0,17*
Иммуноглобулины класса М, г/л	1,37±0,11	1,47±0,26
Иммуноглобулины класса G, г/л	13,66±0,89	13,27±0,89
Иммуноглобулины класса А, г/л	4,61±0,47	3,53±0,42
ЦИК, у.е.	35,28±4,28	24,35±5,18*
Эозинофилы, %	3,04±0,48	4,18±0,55*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверные различия между показателями жителей Прикубниноцивильского и Присурского субрегионов

Данные иммунологические особенности обусловили повышенную заболеваемость туберкулезом в ПЦС. Активный туберкулез выявлялся в 2,41 раза чаще в ПЦС, чем в ПС. В ПЦС у 62,53% обследованных обнаруживался туберкулез в фазе распада, тогда как в ПС удельный вес таких лиц составил 39,28%. Наибольшая заболеваемость в сравниваемых субрегионах приходилась на 40-49 лет. Однако нельзя не отметить и тот факт, что в первом субрегионе заболевали лица более молодого возраста – до 20 лет, а во втором – более старшего – от 30 лет и старше, что свидетельствовало о существовании большего риска заболевания туберкулезом в ПЦС. Здесь же в 1,7 раза чаще регистрировались случаи первичного туберкулеза, в частности туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с лимфогенным обсеменением у детей. Специфический процесс в легких отличался большей распространенностью, был длительным и склонным к хроническому малосимптомному течению, сочетался с ХНЗЛ, формированием легочно-сердечной недостаточности. Факт малосимптомного течения туберкулеза на фоне недостатка микроэлемента кремния подтверждался выявлением большего количества больных при профилактических осмотрах населения (42,92%), в то время как в ПС их было 18,70%. В ПС туберкулез легких характеризовался острым течением. Данный факт можно объяснить тем, что в пищевой биогеохимической цепи коренных жителей ПС отмечался избыток кремния на фоне недостатка йода, которые приводили к развитию гипертиреоза. Факторы риска эндемического зоба поддерживали организм практически здоровых людей в преморбидном состоянии более чем в 43% случаев (В.Д. Семенов, 1990). Полученные результаты согласуются с наблюдениями М.С. Беленького (1984), Е.С. Балыбина (1995) о превалировании экссудативного компонента, ГЗТ при туберкулезе в условиях гипертиреоза и их можно рассматривать как признаки тканевого десинхроноза (Приймак А.А. и соавт., 1995).

При ретроспективном анализе формирования хронических форм туберкулеза легких по 74 амбулаторным картам выявлено, что наиболее распространенной исходной формой на обеих тер-

риториях была инфильтративная, однако казеозная форма встречалась в 46,23% в Янтиковском районе из ПЦС, в сравниваемом ПС – в 4,60%. Диссеминированный туберкулез, в том числе миллиарная форма, регистрировались также чаще в ПЦС. При анализе рентгеновской документации в период выявления у 91,89% больных из Янтиковского района наблюдалось двустороннее распространение туберкулезного процесса, причем тотальное и субтотальное (92,11%) с множественными гигантскими кавернами (73,24%), очагами обсеменения. У больных из кремниевго субрегиона специфические изменения не были столь распространенными, менее было выражено обсеменение. Особо следует выделить у последних выраженный фиброз в легочной ткани (у 48,58%), остаточные изменения после перенесенного первичного, иногда вторичного туберкулеза в виде петрификатов, кальцинатов (37,76%), эмфизему легких (59,50%), плевральные изменения (37,05%). Бактериовыделение установлено в Порецком районе у 86,46%, а в сравниваемом – у 97,53% больных. Сопоставляя группы впервые выявленных больных по Н.А. Середину (1987), учитывая количество случаев фибрино-кавернозного туберкулеза легких, распространенность процесса более, чем на 2 сегмента, наличие больших и множественных каверн, массивность бактериовыделения, можно утверждать, что более тяжелый контингент больных выявлен в Янтиковском районе. Так, сочетание по 3 признакам здесь отмечалось у 62,18%, в Порецком – у 35,12%.

Тяжесть заболевания наблюдаемого контингента больных Янтиковского района усугублялась специфическими (туберкулез гортани, мочеполовой системы, спонтанный пневмоторакс) и неспецифическими осложнениями у 24,28% пациентов, сопутствующие заболевания встречались в 1,5 раза чаще. Течение специфического процесса у них было неуклонно прогрессирующим, сопровождалось выраженным повышением СОЭ, нейтрофильным лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом, лимфоцитопенией, снижением количества эритроцитов, у 52,89% больных определялась лекарственная устойчивость к химиопрепаратам, причем у 42,17% возбудитель был резистентным к двум и более

из них. Все перечисленные факторы приводили к формированию фиброзно-кавернозного туберкулеза легких у 67,58 % больных в первые 2 года, в 10,8% – после обострения, в 2,82% наступал рецидив болезни с последующим переходом в фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Цирротический туберкулез легких был установлен у 18,87% анализируемых пациентов.

У больных из кремниевом субрегионе прослеживалось более острое течение болезни. В 53,68% случаев пациенты плохо переносили противотуберкулезное лечение, из них почти половина не могли лечиться двумя и более химиопрепаратами. Возможно, данный факт в сочетании с выраженным фиброзом легочной ткани, выявленном еще в начале болезни, способствовали формированию хронических форм туберкулеза легких, которые наблюдались у 70,28% больных ПС в течение от 3 до 7 лет. Цирротический туберкулез легких был установлен в 26,80% случаев.

Нами проанализированы 145 историй болезни и рентгенархив умерших больных из сравниваемых субрегионов. Сопоставление умерших по полу, социальному составу, методам выявления, отягощающим факторам и регулярности лечения не выявило существенных различий. Соотношение мужчин и женщин было в ПС 7:1 и ПЦС 6,4:1. При профосмотрах выявлялось одинаковое количество пациентов: 28,02–29,00% лиц; злоупотребляющих алкоголем – 28,44–34,02%; регулярное лечение было у 71,97–75,03%. Вместе с тем обращала на себя внимание разница умерших по длительности болезни, возрасту, клиническим формам, осложнениям и сопутствующим заболеваниям. Так, в субрегионе с избытком кремния больные туберкулезом легких почти в 2 раза чаще умирали в течение первого года заболевания, чем в сравниваемом (17,37 и 9,14% соответственно). В Янтиковском районе наблюдалось более длительное течение специфического процесса – у 73,72% больных. В связи с этим нельзя не отметить и тот факт, что в Порецком районе 56,34% умерших было в возрасте до 50 лет, в то время как в сравниваемом – 36,57%.

В ПЦС течение специфического процесса отличалось большей распространенностью, длительностью, что также подтверждалось наличием среди основных причин смерти цирротического туберкулеза в 6,78%.

Определенный интерес представляли данные частоты осложнений туберкулезной болезни. В кремниевом субрегионе по секционным данным основной причиной смерти являлось прогрессирование легочного процесса (41,70%), что согласуется с данными литературы о более остром течении туберкулезной болезни в условиях гипертиреоза (Силласту Х.А., 1982), причем в этом субрегионе прогрессирование легочного туберкулеза сопровождалось генерализацией процесса в виде поражения гортани, кишечника, лимфатических узлов.

В ПЦС в 2,2 раза чаще непосредственной причиной смерти являлись профузные легочные кровотечения, а в 8,34% – спонтанный пневмоторакс, который не встречался в ПС. Из неспецифических осложнений следует отметить, что в ПЦС ведущим было поражение мелких бронхов, бронхиол, пневмосклероз, эмфизема легких, что приводило к формированию легочно-сердечной недостаточности в 39,71% случаев, тогда как в ПС это осложнение встречалось в 29,17%. В кремниевом субрегионе в 2 раза чаще встречался амилоидоз почек с последующим развитием хронической почечной недостаточности.

Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом легких, получавших ПТП и силицею

У всех больных, получавших силицею в сочетании с ПТП, происходила нормализация температуры, тогда как в группе сравнения у 5,36% пациентов такого эффекта достигнуто не было. На фоне лечения ПТП с добавлением силицеи отмечалось более выраженное прибавление массы тела. Так, увеличение массы тела на 5-15% от исходного уровня определялось у 70% больных, получавших комплексную терапию (вторая и третья группы) и только у 51,79% пациентов группы сравнения. Более чем у половины больных в группе сравнения масса тела не из-

менялась. При анализе гемограмм к концу лечения исчезновение лимфоцитопении произошло у 12,50% пациентов в группе сравнения, у 12,90% – во второй и у 27,27% – в третьей группах. Наибольшее количество больных, у которых выявлен лимфоцитоз зарегистрировано в третьей группе – 42,42%, тогда как во второй группе таких пациентов было 29,03%, в группе сравнения – 32,14%. К окончанию лечения самые высокие значения относительного и абсолютного количества моноцитов обнаружены в группе больных, получавших ПТП и 20 мг силицеи. СОЭ в процессе лечения снижалась во всех группах, но в наибольшей степени это было выражено в третьей.

Наименьшие сроки прекращения бактериовыделения выявлены в группах пациентов, получавших комплексное лечение с силищей: во второй группе этот показатель составлял $60,71 \pm 8,03$ дней, а в третьей – $52,12 \pm 5,70$ дней, тогда как в группе сравнения – $69,50 \pm 5,57$ дней ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что прекращение бактериовыделения у всех больных достигнуто только в третьей группе. Во второй группе такой эффект удалось получить при лечении у 96,78%, а в группе сравнения – у 94,62%).

В группе сравнения полости не определялись к концу лечения у 69,57% больных при среднем сроке закрытия каверн $139,56 \pm 9,19$ дней. Во второй и третьей группах закрытие полостей распада среди больных, получавших комплексную терапию, удалось добиться в 93,55 и 93,94% случаев при длительности лечения $89,64 \pm 7,34$ и $104,80 \pm 9,63$ дней. Разница между значениями сравниваемых групп достоверна в обоих случаях ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Проведение анализа течения туберкулеза легких у больных с множественными полостями показал, что в условиях применения только ПТП терапии удельный вес больных, у которых произошло закрытие полостей, был наименьшим – 65% при наибольшем количестве койко-дней – $154,15 \pm 16,80$. Во второй группе у 88% таких пациентов произошло закрытие полостей за $91,07 \pm 8,43$ дней, в третьей у 95% пролеченных за $106,25 \pm 12,14$ дней ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Данные по остаточным изменениям, сформировавшимся в ходе лечения, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная оценка удельного веса степеней остаточных изменений, сформировавшихся в ходе лечения от туберкулеза легких, %

Группы	Типы остаточных изменений			
	I	II	III	IV
I, n=56	1,79	37,51	30,35	30,35
II, n=31	87,12	6,44	0	6,44
III, n=33	57,58	33,33	3,03	6,06

Примечание: I группа – группа сравнения, получавшая ПТП без силицеи, II группа – больные, получавшие ПТП и 10 мг силицеи, III группа – больные, получавшие ПТП и 20 мг силицеи

Ни у одного из больных, получавших в ходе лечения силицею, не отмечено ухудшение состояния здоровья. Переносимость комплексного лечения была удовлетворительная, собственно силицеи – хорошая.

Выводы

1. Микроэлемент кремний играет важную роль в патогенезе туберкулеза, влияя на его клиническое течение, препятствуя развитию тяжелых осложнений, снижая летальность. Достаточное содержание этого микроэлемента в пищевом рационе способствует повышению как специфических, так и неспецифических клеточных механизмов защиты организма, в условиях формирования которых туберкулезная инфекция протекает более благоприятно, что подтверждается менее значительной высеваемостью возбудителя туберкулеза из органов и тканей, сокращением сроков лечения, положительной динамикой морфологических изменений.

2. В условиях эксперимента установлено, что дефицит микроэлемента кремния в организме интактных животных приводит к ослаблению естественных физиологических механизмов

защиты: снижению количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, общего белка, α_2 - и γ -глобулинов в периферической крови, функциональной активности нейтрофилов на 57% и лимфоцитов 170% по сравнению с мышами, находившимися на кремнийизбыточном рационе.

3. На фоне дефицита микроэлемента кремния при экспериментальном туберкулезе у животных угнетается специфический клеточный иммунитет – снижается функциональная активность Т-лимфоцитов на 38%. В этих условиях морфологические изменения во внутренних органах становятся более выраженными, высеваемость микобактерий туберкулеза из них повышается. Перевод животных на рацион с избытком микроэлемента кремния и проведение лечения противотуберкулезными препаратами в течение трех месяцев обеспечивает иммунокоррекцию – повышение реакции бласттрансформации лимфоцитов как со специфическими, так и неспецифическими митогенами в пределах 37 – 41%, формирование минимальных морфологических изменений в легких, гиперплазию фолликулов селезенки.

4. Содержание кремния в печени как интактных, так и экспериментальных мышей, получавших рацион с избытком изучаемого микроэлемента, выше по сравнению с животными, находившимися на рационе с его недостатком на всех сроках исследования. Патологическое значение данного микроэлемента определяется устойчивой корреляционной связью с основными проявлениями экспериментального туберкулеза: функциональной активностью лимфоцитов в реакции бласттрансформации со специфическим митогеном H37Rv ($r = +0,79$), титрами специфических иммуноглобулинов G ($r = -0,57 - 0,62$), высеваемостью микобактерий из гомогената селезенки ($r = -0,51$).

5. В случайной выборке репрезентативных групп здорового населения из сравниваемых биогеохимических субрегионов Чувашской Республики установлены отличия в формировании естественных физиологических механизмов защиты, которые определяют развитие и прогрессирование этой инфекционной патологии. На фоне дефицита микроэлемента кремния у практиче-

ски здоровых лиц выявлено снижение синтеза общего белка, γ -глобулинов, числа лейкоцитов, относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов на 18% и 40% соответственно, Т_с-клеток на 100%, функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином на 130%, компенсаторное увеличение незрелых Т_о-клеток в сыроворотке крови.

6. На фоне дефицита микроэлемента кремния у коренных жителей в Прикубниноцивильском субрегионе отмечено большее накопление специфических факторов риска заболевания туберкулезом – выраженных, распространенных посттуберкулезных изменений, особенно у женщин и детей, подростков и пожилых.

7. В кремнийдефицитном Прикубниноцивильском субрегионе показатели заболеваемости туберкулезом выше среднереспубликанского уровня, смертности либо среднереспубликанские, либо – сверхвысокие. В кремнийизбыточном Присурском субрегионе (при прочих равных условиях) заболеваемость более низкая: на уровне среднереспубликанских значений, а смертность ниже среднереспубликанского уровня или сверхнизкая.

8. Туберкулез в кремнийдефицитном Прикубниноцивильском субрегионе протекает в более тяжелой форме, малосимптомно, носит распространенный характер, отличается длительностью, неуклонно прогрессирует, часто сопровождается деструкцией легочной ткани и массивным обсеменением. В кремнийизбыточном Присурском субрегионе, напротив, регистрируется острое течение заболевания. Отмечается более быстрое прогрессирование процесса, выражен эксудативный компонент воспаления. Инволюция специфического процесса в Присурском субрегионе наступает быстрее, однако, она характеризуется волнообразным течением с периодами обострений.

9. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами и силицеей в дозе 10 и 20 мг обеспечивает высокую эффективность при хорошей переносимости. Прекращение бактериовыделения при лечении

противотуберкулезными препаратами и силищей в дозе 10 мг достигнуто у 96,78% за $60,71 \pm 8,03$ дней, противотуберкулезными препаратами и силищей в дозе 20 мг – у 100% больных за $52,12 \pm 5,70$ дней, тогда как при лечении только противотуберкулезными препаратами этот же показатель лечения получен у 94,62% за $69,50 \pm 5,57$ дней. Закрытие полостей достигнуто при лечении противотуберкулезными препаратами и силищей в дозе 10 мг больных у 93,55% за $89,64 \pm 7,34$ дней, противотуберкулезными препаратами и силищей в дозе 20 мг – у 93,94% за $104,80 \pm 9,63$ дней, а при лечении только противотуберкулезными препаратами – у 69,57% за $139,66 \pm 9,19$ дней.

10. Лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с силищей способствует формированию малых и умеренных остаточных изменений, тогда как применение только специфической химиотерапии приводит к развитию выраженных и умеренных посттуберкулезных дефектов легочной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные особенности туберкулеза в биогеохимических субрегионах Чувашской Республики определяют необходимость мониторинга иммунного статуса в группах риска; дифференцированного подхода по раннему выявлению, особенностей обследования, лечения и профилактике туберкулеза на изученных территориях.

2. Больным деструктивным туберкулезом легких целесообразно применение препаратов, содержащих микроэлемент кремний в дозе 10 – 20 мг в сутки на фоне противотуберкулезной терапии для коррекции иммунитета, улучшения репаративных процессов.

3. В водно-пищевых рационах населения, проживающего в биогеохимических условиях с недостатком микроэлемента кремния, в целях профилактики туберкулеза необходимо нормирование и подбор оптимальных соотношений микроэлементов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Смыслов В.В. Влияние биогеохимических факторов на риск заболевания туберкулезом легких в Чувашской АССР // Деп. во ВНИИМИ 14.07.1986. – И - 883. – 13 с.
2. Акугинова З.Д., Смыслов В.В. Особенности формирования хронических форм туберкулеза легких в различных биогеохимических субрегионах биосферы Чувашской АССР // Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве: Тез. докл. X Всесоюз. науч. конф. – Чебоксары. – 1986. – Т. 1. – С. 97 – 99.
3. Акугинова З.Д., Семенов В.Д., Сусликов В.Л., Смыслов В.В., Юрьева Е.В. К вопросу о формировании неспецифической реактивности организма при туберкулезе легких в зависимости от биогеохимических особенностей биосферы // Актуальные вопросы клин. мед.: Тез. докл. науч. конф., Чебоксары. – 1986. – С. 57 – 59.
4. Смыслов В.В., Акугинова З.Д. Клинико-морфологические особенности туберкулеза легких, обусловленные биогеохимическими факторами Чувашской АССР // Региональные проблемы мед. географии: Тез. докл. VII Всесоюз. науч. конф. – Ленинград, 1987. – С. 55 – 56.
5. Акугинова З.Д., Смыслов В.В. О формировании некоторых факторов риска заболевания туберкулезом в биогеохимических субрегионах биосферы Чувашской АССР // Гомеостаз при токсическом и лазерном воздействии: Межвуз. сб. – Чебоксары. – 1988. – С. 111 – 114.
6. Акугинова З.Д., Смыслов В.В., Карзакова Л.М. Биогеохимические факторы и неспецифическая реактивность при туберкулезе в Чувашской АССР // Микроэлементозы человека: Материалы Всесоюз. симпозиума. – М., 1989. – С. 16 – 17.
7. Акугинова З.Д., Смыслов В.В., Карзакова Л.М. К вопросу о формировании риска заболевания туберкулезом у студентов // Тез. докл. науч. конф., М.- Чебоксары, 1989. – С. 112.
8. Акугинова З.Д., Смыслов В.В. Биогеохимическое районирование в изучении туберкулеза // Геогр. аспекты экономики, культуры и здравоохранения Чувашской АССР: Тез. докл. и сообщений к научно-практическому семинару 28.09.1989. – Чебоксары. – 1989. – С. 27 – 29.
9. Акугинова З.Д. Биогеохимические факторы и особенности туберкулеза // Экологические аспекты иммунопатологических состояний: Тез. докл. Всесоюз. конф. – М. – 1990. – Т. 2. – С. 138.
10. Акугинова З.Д. Роль кремния в гомеостазе и патологии // Тез. II республ. научн. конф. по проблемам мед. географии. – Чебоксары. – 1990. – С. 70 – 78.
11. Акугинова З.Д., Смыслов В.В. О взаимосвязи туберкулеза человека и сельскохозяйственных животных с биогеохимических позиций // Тез.

II республик. научн. конф. по проблемам мед. географии. – Чебоксары. – 1990. – С. 68 – 70.

12. Акугинова З.Д., Смыслов В.В., Акугинова Г.Э. Некоторые особенности патогенеза, клиники, осложнений, причин смерти от туберкулеза в биогеохимических субрегионах биосферы Чувашии // Высшая школа – народному хозяйству Чувашии: Тез. докл. – Чебоксары, 1992. – С. 8.

13. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э., Антонов Ю.И. Модификация устройства определения повышенной чувствительности замедленного типа у экспериментальных животных // Деп. во ВНИИМИ 322 – В92 от 30.01.1992. – 3 с.

14. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э. Особенности формирования иммунитета при экспериментальном туберкулезе у инбредных мышей, выращенных в различных биогеохимических условиях Чувашии // Материалы II (XII) съезда врачей фтизиатров. – Саратов, 1994. – С. 267.

15. Акугинова З.Д., Никоненко Б.В., Авербах М.М., Акугинова Г.Э., Ляшенко С.М. Иммунитет и резистентность при экспериментальном туберкулезе у мышей, находящихся в разных условиях содержания // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 1. – С. 40 – 43.

16. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э., Никоненко Б.В., Авербах М.М., Ляшенко С.М. Формирование протективного противотуберкулезного иммунитета после вакцинации БЦЖ у мышей при недостатке кремния в воде и кормах // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 2. – С. 23 – 24.

17. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э. Иммунитет при экспериментальном туберкулезе у инбредных мышей, выращенных применительно к биогеохимическим условиям биосферы Чувашии // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 2. – С. 55.

18. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э. Иммунный статус при экспериментальном туберкулезе у инбредных мышей, выращенных на кормах и воде из биогеохимических субрегионов биосферы Чувашии // Наука, человек, гуманизм: Материалы межвуз. студ. науч. конф. – Чебоксары, 1995. – С. 92.

19. Куюкинова Г.Э., Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Сапожников А.А., Юрьева Е.В. Оценка гематологических сдвигов при экспериментальном туберкулезе у линейных мышей, выращенных в условиях разных биогеохимических субрегионов Чувашии // Вестн. Чуваш. ун-та. – 1996. – № 2. – С. 38 – 42.

20. Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Куюкинова Г.Э., Анисимов И.В., Николаев В.П., Сапожников С.П., Никитина М.И., Илюшин Н.М. Особенности туберкулеза в сходных биогеохимических субрегионах биосферы Чувашии и Якутии // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 2. – С. 24 – 26.

21. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э., Сусликов В.Л., Сапожникова А.А. Изучение НСТ-теста у мышей, выращенных на кормах и воде из био-

геохимических субрегионов Чувашской Республики // Медицина: сегодня и завтра: Тез. докл. юбил. науч. конф. – Чебоксары, 1997. – С. 3.

22. Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Куюкинова Г.Э. Кремний и туберкулез // Изучение и использование кремнистых пород Чувашии: Сб. ст. – Чебоксары, 1998. – С. 76 – 100.

23. Чучкалова М.В., Куюкинова Г.Э., Акугинова З.Д. Оценка селезеночного индекса у животных, выращенных в условиях разных биогеохимических субрегионов, при экспериментальном туберкулезе // Тез. докл. науч.-практ. конф. соискателей, врачей-интернов и студентов. – Чебоксары, 1998. – С. 60 – 61.

24. Акугинова З.Д., Сусликов В.Л., Куюкинова Г.Э. О профилактике и лечении туберкулеза в Чувашской Республике с биогеохимических позиций // Тез. докл. IV съезда науч.-мед. ассоц. фтизиатров. – М.; Йошкар-Ола, 1999. – С. 220 – 221.

25. Акугинова З.Д. Организация противотуберкулезной помощи населению: Клинические лекции. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2000. – 64 с.

26. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э. Изучение содержания кремния при экспериментальном туберкулезе в печени инбредных мышей, адаптированных к биогеохимическим условиям биосферы Чувашской Республики // Совр. пробл. геохимической экологии болезней: Материалы и тез. докл. I междунар. симпозиума – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2001. – С. 16 – 18.

27. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э. Выживаемость животных, выращенных в условиях разных биогеохимических субрегионов, при экспериментальном туберкулезе // Совр. пробл. геохимической экологии болезней: Материалы и тез. докл. I междунар. симпозиума – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2001. – С. 18 – 19.

28. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э., Авербах М.М. Морфологические изменения внутренних органов при экспериментальном туберкулезе у инбредных мышей, находившихся в условиях хронического опыта при недостатке и избытке кремния // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – Вып. 4. – С. 36 – 40.

29. Акугинова З.Д., Карзакова Л.М., Смыслов В.В., Куюкинова Г.Э. Формирование риска заболеть туберкулезом у студентов в Чувашии при различном уровне обеспеченности кремнием // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – Вып. 4. – С. 41 – 43.

30. Акугинова З.Д. К вопросу значения исходного состояния здоровья при туберкулезе с биогеохимических позиций Чувашской Республики // Деп. в ГЦНМБ № Д-27234 от 01.12.2002. – 13 с.

31. Акугинова З.Д. Применение социально-экологической концепции Б.Л. Черкасского для изучения особенностей туберкулеза в биогеохи-

мических субрегионах биосферы Чувашской Республики // Деп. в ГЦНМБ № Д-27235 от 01.12.2002. – 25 с.

32. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э. Роль микроэлемента кремния в формировании неспецифической реактивности, иммунитета и резистентности к туберкулезной инфекции // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4. – Вып. 1. – С. 1–6.

33. Акугинова З.Д., Карзакова Л.М., Мохирева Л.В., Еленкина Ж.В., Никитина М.И. Сравнительная оценка показателей иммунного статуса у больных туберкулезом легких, проживающих в различных биогеохимических условиях // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 60 – 61.

34. Акугинова З.Д. Особенности туберкулеза в биогеохимических субрегионах биосферы Чувашской Республики // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 9. – С. 9 – 13.

35. Акугинова З.Д. Применение микроэлемента кремния в комплексной терапии с противотуберкулезными препаратами у больных туберкулезом легких // Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т. 5. – Вып. 3. – С. 35 – 39.

ПАТЕНТ

1. Акугинова З.Д., Акугинова Г.Э., Сусликов В.Л. Способ лечения туберкулеза: Пат. РФ № 200110925/14 от 10.09.2002.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э., Антонов Ю.И. Модификация устройства определения повышенной чувствительности замедленного типа у экспериментальных животных: Удостовер. рац. предлож. № 946 от 5.06.1995 / Чуваш. ун-т. Чебоксары, 1995.

2. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э., Сусликов В.Л. Способ моделирования иммунологической реактивности у экспериментальных животных в условиях недостатка и избытка кремния: Удостовер. рац. предлож. № 950 от 10.01.1996 / Чуваш. ун-т. Чебоксары, 1996.

3. Акугинова З.Д., Куюкинова Г.Э., Сусликов В.Л. Способ моделирования туберкулеза легких у животных (линейных мышей) в условиях недостатка и избытка кремния: Удостовер. рац. предлож. № 949 от 10.01.1996 / Чуваш. ун-т. Чебоксары, 1996.

Подписано в печать 16.11.2004. Формат 60x84/16. Бумага газетная. Гарнитура Times. Печать офсетная. Усл.-печ. л. 2,2. Тираж 150 экз. Заказ № 752.

Отпечатано в типографии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова 428145 Чебоксары Московский просп. 15.