ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 3 2011
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2008) – 0,152

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов
(№ 6/6 от 19 февраля 2010 г.)

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.м.н., профессор Максимов В.Ю.
к.м.н. Стукова Н.Ю.

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8412)-56-17-69
e-mail: edition@rae.ru

Подписано в печать 11.02.2011

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 27,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/03
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казимирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Беляев В.Л. (Санкт-Петербург)
д.т.н., профессор Бичурин М.И. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф, (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Крупенин В.Л. (Москва)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Петров М.Н. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И (Волгоград)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)

Педагогические науки

д.п.н., профессор Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калюжнова Н.Я. (Иркутск)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 3 2011
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITOR
Ledvanov Mikhail

Senior Director and Publisher
Bizenkova Maria

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmel'cev S.S. (St.-Petersburg)
Gal'ceva G.V. (Novorossijsk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gor'kova A.V. (Saratov)
Kade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov J.M. (Rostov-na-Donu)
Moldavskaja A.A. (Astrahan')
Red'ko A.N. (Krasnodar)
Romancov M.G. (St.-Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pjatigorsk)
Terent'ev A.A. (Moscow)
Hadarcev A.A. (Tula)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Arjutov B.A. (Nizhnij Novgorod)
Beljaev V.L. (St.-Petersburg)
Bichurin M.I. (Velikij Novgorod)
Vazhenin A.N. (Nizhnij Novgorod)
Giljov A.V. (Krasnojarsk)
Goc A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovec)
Zaharchenko V.D. (Volgograd)
Kir'janov B.F. (Velikij Novgorod)
Korjachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnojarsk)
Petrov M.N. (Krasnojarsk)
Popov F.A. (Bijsk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salihov M.G. (Joshkar-Ola)

Pedagogical sciences

Arutjunjan T.G. (Krasnojarsk)
Golubeva G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zav'jalov A.I. (Krasnojarsk)
Il'mushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukjanova M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaja T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kaljuzhnova N.J. (Irkutsk)
Knjazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Научные обзоры

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Лысова Е.А. 11

ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Павлова Т.В., Малютина Е.А., Петрухин В.А. 15

Медицинские науки

ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ, ВОЗРАСТ И ПОЛ КАК ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Абдуллаева Э.К., Хачиров Дж.Г., Атаев М.Г. 22

ГИРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ (ПО УРОВНЮ TOPOISOMERASE IIA) И КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК В S-ФАЗЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА (ПО ДАННЫМ БРОМДЕЗОКСИУРИДИНОВОЙ (BRDU) МЕТКИ) В ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ

Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф. 28

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Агмадова З.М. 36

К ВОПРОСУ О МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ АСПЕКТАХ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Башук В.В., Ильницкий А.Н., Совенко Г.Н., Захарова И.С., Киселевич М.М., Позднякова Н.М., Бессмертный Д.В. 43

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Васильева Д.К., Горячева Л.Г., Котив М.Я., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В. 49

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЗРЕЛОСТИ ПЛАЦЕНТЫ НА ВАЛОВОМ МАТЕРИАЛЕ МЕДИЦИНСКИХ АБОРТОВ

Гриневич В.Н., Мальков П.Г., Ларина Е.Б. 56

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЁ КОМПОНЕНТОВ

Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. 61

ПОИСК АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Клен Е.Э., Макарова Н.Н., Халиуллин Ф.А. 66

СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КАК ОСНОВА ПЛАНИРОВАНИЯ ИХ САНАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Карасев Г.Г., Лозовская М.Э., Суслова Г.А. 71

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕВЕНТИВНОГО РЕЖИМА ТГЧ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Киричук В.Ф., Великанова Т.С., Иванов А.Н. 77

АНТИТЕЛА К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ БАКТЕРИЯМ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кулибин А.Ю., Гульнева М.Ю., Романов В.А., Малафеева Э.В. 83

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ НА ФОНЕ КВИНАПРИЛА

Медведев И.Н., Гамолина О.В. 88

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С УЧЕТОМ КОМПЬЮТЕРНОГО ПРОГНОЗА ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Могила А.И., Горшенин Т.Л., Кисленко А.М., Сидоренко В.А., Смирнов А.А., Русакевич К.И., Смирнов А.А. 93

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СО СМЕЖНЫМИ ОРГАНАМИ

Молдавская А.А., Савищев А.В. 99

ОБОСНОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗОВАННЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Момот Д.А., Рахманов Р.С., Гаджиибрагимов Д.А. 103

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Морозов И.Н. 108

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Пискарев Ю.Г., Трофимов С.А. 114

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФТОРАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РАННИХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МАТКИ С ПРИДАТКАМИ

Рагимова Р.И. 119

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗЛИЧНЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ТИПАМИ ОПУХОЛИ

Ракитин С.С., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Кузнецова И.А., Севостьянова Н.В. 125

ПРИМЕНЕНИЕ СУБСТРАТОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Александрова Л.Н., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Саватеева-Любимова Т.Н., Емельянова О.Ю., Бизенкова М.Н. 131

АКТИВНОСТЬ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ДИАБЕТОГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ АЛЛОКСАНА

Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Руденко Н.С., Черкасова О.П. 142

ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПУТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОГЕННОГО УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Тезиков Ю.В. 148

ЭКОЛОГО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОРМАТИВОВ ОПТИМАЛЬНЫХ УРОВНЕЙ И СООТНОШЕНИЙ МАКРО-И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ И СУТОЧНЫХ ПИЩЕВЫХ РАЦИОНАХ

Толмачева Н.В., Сусликов В.Л., Винокур Т.Ю. 155

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА «СОСУДИСТЫЙ ДОКТОР» НА ПОКАЗАТЕЛИ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ МОЗГА НАРКОТИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Федоров В.С. 161

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 МКМ НА ПЛАСТИНЧАТЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕЧЕНИ

Чалык Ю.В., Рубцов В.С. 166

ПОСТБРОНХОСКОПИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ УГНЕТЕНИЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ПРОТЕКЦИИ

Штейнер М.Л. 172

Биологические науки

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА АДАПТАЦИИ ДРОЖЖЕЙ YARROWIA LIPOLYTICA К ЩЕЛОЧНОМУ СТРЕССУ

Гусева М.А., Эпова Е.Ю., Осипенкова О.В., Елагина Е.М., Шевелев А.Б. 181

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ *DAPHNIA MAGNA* ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ПЕСТИЦИДОВ

Кулагина К.В. 191

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШТАММОВ E. COLI, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ГЕНЫ СОМАТОЛИБЕРИНА КУРИЦЫ И СВИНЬИ

Эпова Е.Ю., Смирнова М.С., Шевелев А.Б., Тремасов М.Я., Алёшин В.В., Маракасова Е.С., Плаксина А.Г., Осипенкова О.В., Баловнева М.В., Шибаева А.В., Папуниди К.Х., Тараканов Б.В. 198

Фармацевтические науки

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИХ АЗИТРОМИЦИН

Гусов Р.М., Степанова Э.Ф. 205

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM (CEM. FABACEAE)

Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Карелина О.А., Герасимова Р.Н. 210

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....215

CONTENTS

Scientific reviews

THE MODERN APPROACH TO THE QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN AGED PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES IN CONTEXT OF CLASSIC MEDICINE DEVELOPMENT

Lyssova E.A. *11*

EFFECT OF THYROID DISEASES IN THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY. LITERARY REVIEW

Malutina E.A., Pavlova T.V., Petrukhin V.A. *15*

Medical sciences

ETHNICITY, AGE AND GENDER AS RISK FACTORS OF ADULT MORTALITY FROM RESPIRATORY DISEASES IN RURAL AREAS OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN

Abdullaeva E.K., Khachirov D.G., Ataev M.G. *22*

THE GYRASES ACTIVITY (ON A LEVEL TOPOISOMERASE II) AND QUANTITY OF CAGES IN A S-PHASE OF A CELL-LIKE CYCLE (UNDER THE DATA BROMODEZOXYURIDINE (BRDU) LABEL) IN A LEIOMYOSARCOMA OF THE UTERI

Avdalyan A.M., Bobrov I.P., limatchev V.V., Kruglova N.M., Lazarev A.F. *28*

DYNAMICS OF STRUCTURALLY-FUNCTIONAL INDICATORS OF THE LEFT VENTRICLE AND ELECTRICAL INSTABILITY OF THE MYOCARDIUM AT PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF THE UNSTABLE ANGINA

Agmadova Z.M. *36*

ON THE MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF GERONTOLOGY IN SOCIALLY SIGNIFICANT PATOLOGY ELDERLY

Bashuk V.V., Ilnitski A.N., Sovenko G.N., Zakharova I.S., Kiselevich M.M., Pozdnyakova N.M., Bessmertniy D.V. *43*

THE METHOD OF OPTIMIZATION IN CHILD CHRONIC VIRAL HEPATITIS TREATMENT

Vasilieva D.K., Goryacheva L.G., Kotiv M.Y., Alekseeva L.A., Bessonova T.V. *49*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF IMMATURITY OF THE PLACENTA ON THE TOTAL MATERIAL OF MEDICAL ABORTIONS

Grinevich V.N., Malkov P.G., Larina E.B. *56*

CYTOKINE STATUS OF THE DONORS OF BLOOD AND ITS COMPONENTS

Zaitseva G. A., Vershinia O.A., Matrokhina O. I., Senkina E. A., Karpova M.V. *61*

THE SCREENING OF ACTIVE COMPOUNDS IN DERIVATIVE NITROGEN-BASED HETEROCYCLES AFFECTING HEMOSTASIS

Kamilov F.CH., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Klen E.E., Makarova N.N., Khaliullin F.A. *66*

SOCIO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ADOLESCENTSWITH TUBERCULOSIS AS A BASIS OF THEIR SANATORIUM TREATMENT PLAN

Karasev G.G., Lozovskaya M.E., Suslova G.A. 71

INFLUENCE THZ RADIATION AT THE NITRIC OXIDE FREGUENCE ON POSTSTRESSOR INFRINGENETS OF HEMODYNAMICS PARAMETERES OF BLOOD IN WHITE RATS

Kirichuck V.F., Velikanova T.S., Ivanov A.N. 77

ANTIBODIES TO CONDITIONALLY PATHOGENIC BACTERIA IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Kulibin A.Yu., Gulneva M.Yu., Romanov V.A., Malafeeva E.V. 83

RHEOLOGICAL OF FEATURE ERYTHROCYTE AT THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INFRINGEMENT OF TOLERANCE TO GLUCOSE ON A BACKGROUND QUINAPRIL

Medvedev I.N., Gamolina O.V. 88

COMPARATIVE RESULTS OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF DUODENAL ULCER COMPLICATED WITH BLEEDING BASED ON COMPUTER FORECAST

Mogila A.I., Gorshenin T.L., Kislenko A.M., Sidorenko V.A., Smirnov A.A., Rusakevich K.I., Smirnov A.A. 93

TOPOGRAPHO-ANATOMICAL INTER-RELATIONS OF THE DEVELOPING PANCREAS WITH THE NEIGH SOURING ORGANS

Moldavskaya A.A., Savichev A.V. 99

SUBSTANTIATION OF MATHEMATICAL MODELS FOR EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN ORGANIZED GROUPS OF ADULT POPULATION

Momot D.A., Rakhmanov R.S., Gadzhiibragimov D.A. 103

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH SPINE CORD INJURY

Morozov I.N. 108

INFLUENCE OF WORKING CONDITIONS ON THE STATE OF HEALTH OF PERSONS WITH VARIOUS LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY

Piskaryov Y.G., Trofimov S.A. 114

USE OF PERFTORAN IN COMPLEX PROPHYLACTIC MEASYRES OF EARLY HEMOREOLOGICAL DISORDERS AFTER UTERUS AND OVARIUM ECTOMIA

Ragimova R.I. 119

GENETICS POLYMORPHISM OF DNA REPAIR GENES GASTRIC CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES OF TUMORS

Rakitin S.S., Dmitrieva A.I., Novitsky V.V., Kuznetsova I.A., Sevostyanova N.V. 125

THE USE OF SUBSTRATES OF ENERGY METABOLIST IN CHRONIC LIVER DISEASE CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS (EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES)

Romantsov M.G., Suhanov D.S., Petrov A.Y., Alexandrova L.N., Sologub T.V., Kovalenko A.L., Savateeva-Lyubimova T.N., Yemelyanova O.Y., Bizenkova M.N. 131

ADRENOCORTICAL SYSTEM ACTIVITY AT HIGHLY AND LOWLY RESISTANT TO ALLOXAN DIABETOGENIC ACTION RATS

Selyatitskaya V.G., Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Rudenko N.S., Cherkasova O.P. 142

TREATMENT OF PLACENTARY INSUFFICIENCY BY REGULATION OF MAINTENANCE ENDOGENICAL CARBONIC GAS

Tezikov Y.V. 148

ECOLOGO-PHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF NORMS OF OPTIMAL LEVELS AND CORRELATIONS OF MACRO- AND TRACE ELEMENTS IN DRINKING WATER AND DIETARY INTAKE

Tolmacheva N.V., Suslikov V.L., Vinokur T.Yu. 155

EFFECT OF ANTIOXIDANTS, «VASCULAR DOCTOR» ON PARAMETERS OF OXYGEN TENSION IN BRAIN TISSUE ANESTHETIZED ANIMALS. EXPERIMENTAL STUDY

Fedorov V.S. 161

THE PRE-CLINICAL ESTIMATION OF INFLUENCE OF HIGH-ENERGY RADIATION OF THE LASER SCALPEL «LS-0,97» ON LAMELLAR PREPARATIONS OF A THE LIVER

Chalyk Iu.V., Rubtsov V.S. 166

POSTBRONCHOSCOPIC RESPIRATORY DEPRESSION: EFFECTIVENES OF DIFFERENT VARIANTS OF RESPIRATORY PROTECTION

Shteiner M.L. 172

Biological sciences

MOLECULAR MECHANISM OF ALKALINE STRESS ADAPTATION IN YEAST *YARROWIA LIPOLYTICA*

Guseva M.A., Epova E.Yu., Osipenkova O.V., Elagina E.M., Shevelev A.B. 181

THE DEPENDENCE OF HEART RATE *DAPHNIA MAGNA* TO THE CONCENTRATION OF PESTICIDES

Kulagina K.V. 191

BIOLOGICAL ACTIVITY OF E.COLI STRAINS EXPRESSING SEMI-SYNTHETIC GENES OF SOMATOLIBERIN OF CHICKEN AND PIG

Epova E.Yu., Smirnova M.S., Shevelev A.B., Tremasov M.Ya., Aleshin V.V., Marakasova E.S., Plaksina A.G., Osipenkova O.V., Balovneva M.V., Shibaeva A.V., Papunidy K.H., Tarakanov B.V. 198

Pharmaceutical sciences

WORKING OUT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE EYE DROPS CONTAINING AZITHROMYCIN

Gusov R.M. ,Stepanova E.F. 205

COMPARATIVE ESTIMATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY FITOPREPARAT FROM SOME KINDS OF PLANTS SORT HEDYSARUM (FAM. FABACEAE)

Fedorova U.S., Kuznetsov P.V., Sukhikh A.S., Karelina O.A., Gerasimova R.N. 210

УДК 616.1: 613.98

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Лысова Е.А.

Муниципальная городская клиническая больница №1, Белгород,
e-mail: toxa_1984@pochta.ru

В статье представлен литературный обзор исследований, посвященных эпидемиологии цереброваскулярной патологии в геронтологическом аспекте; а также современным подходам к оценке состояния пожилых больных с позиций качества жизни как интегрального показателя.

Ключевые слова: качество жизни, пожилые больные, цереброваскулярная патология

Введение. Одним из приоритетных направлений в отечественном здравоохранении на современном этапе является разработка новых подходов к оказанию медицинской помощи, способствующих повышению качества жизни пациентов с различными нозологическими формами. Принимая во внимание демографическое старение, можно сказать, что проблема качества жизни лиц пожилого возраста, становится особенно актуальной [6].

Цель работы – изучить современные подходы к оценке качества жизни пожилых больных с цереброваскулярной патологией в контексте развития классической медицины.

Материалы и методы

Проведен анализ современной научной медицинской литературы по проблеме за последние 15 лет, изучены официальные статистические данные.

Результаты и обсуждение

Современная демографическая ситуация в стране и в мире характеризуется увеличением средней продолжительности жизни, что во многом объясняется прогрессом общества в борьбе с природными и социальными факторами, вызывающими преждевременную смерть. Доля лиц пожилого возраста стала возрастать с середины XX века. Так, в 1950 году лица в возрасте 60 лет и старше составляли 8%, в 2000 году – уже 10%. Тенденция к демографическому старению, характерная ранее только для развитых стран, в настоящее время наблюдается во всем мире. Если ранее индекс старения в странах Западной Европы превосходил российский показатель более чем на 100%, то в 2000 году разница уменьшилась до 26%. Хотя по прогнозам ООН доля пожилых лиц достигнет 21% в 2050 году, в Российской Федерации на 1 января 2010 года 30,7 млн человек старше трудоспособного возраста (каждый пятый житель страны). Эти особенности возрастной структуры населения, безусловно, приводят к увеличению демографической нагрузки на трудоспособное население [8, 9].

В настоящее время стало очевидным, что традиционный подход к оценке состояния больного лишь по объективным показателям является недостаточно комплексным, так как не может дать информацию обо всех сферах жизнедеятельности человека. В современных научных исследованиях в качестве интегрального показателя для оценки состояния больного и эффективности терапии широко используется качество жизни [3, 6]. Впервые это понятие стали рассма-

тривать в социологии, изучая, прежде всего, условия проживания и уровень дохода различных групп населения. В наиболее широком смысле качество жизни представляет собой характеристику самовосприятия личности с позиции оценки своего жизненного пространства. Само понятие многогранно по своей структуре и включает все сферы жизни человека, поэтому фигурирует во многих дисциплинах [7, 10].

В медицине качеству жизни впервые стали уделять внимание в 1947 году, когда была опубликована работа профессора D. Karnofsky «Клиническая оценка химиотерапии при раке». В своем исследовании ученый попытался оценить некоторые составляющие качества жизни у больных и предложил методы нефизиологического исследования характеристик болезни. Дальнейшее изучение этой проблемы было продолжено в 60-70 годах XX века. Впервые словосочетание «качество жизни» было упомянуто в 1966 г, когда J.R. Erkinton отметил необходимость всестороннего изучения последствий болезни. Официально термин «качество жизни» был признан в 1977 г., когда составил рубрику Cumulated Index Medicus. Этот аспект здоровья вызывал все больший интерес по мере нарастания неудовлетворенности населения медицинской помощью, когда на фоне бурного развития фундаментальных знаний в медицине недостаточно внимания уделялось базовым потребностям человека [7]. В случае с онкологическими больными возник вопрос: «стоит ли менять лучшее качество жизни на более продолжительный срок жизни?». Как не странно, но именно стремительное развитие медицины, ее фундаментальных законов, а также совершенствование технического оснащения, привели к тому, что пациент стал рассматриваться преимущественно как объект медицинского вмешательства без учета его субъективных переживаний. Был на время забыт сформулированный Боткиным основной принцип медицины: «лечить больного, а не болезнь». Знаменательным событием в развитии учения о качестве жизни явилась разработка биопсихологической модели медицины, предложенной G. Engel в 1980 году, которая предусматривала оценку психосоциальных аспектов заболевания. Предпосылкой к развитию учения о качестве жизни, связанном со здоровьем, послужили клинические наблюдения за больными, когда объективное улучшение физикальных и лабораторных показателей не всегда сопровождались положительной динамикой в самочувствии больного. Работа врача с пациентом, направленная на нормализацию объективных признаков, не учитывала влияние заболевания и лечения на психосоциальное благополучие больного[6].

Следует отметить, что само определение здоровья, по мнению экспертов ВОЗ, предусматривает комплексную оценку всех сфер человеческой жизни: «здоровье – это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физического дефекта» . В этой связи стала необходимой разработка универсального критерия, который позволял бы оценить основные составляющие функционирования человека: физическую, психологическую, социальную и духовную. Именно таким критерием служит качество жизни, связанное со здоровьем [3,6].

Существует несколько определений качества жизни. По мнению экспертов ВОЗ, под качеством жизни следует понимать интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии. С другой стороны, качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как «степень жизненного благополучия, которая определяется соответствием между реальным и желаемым состоянием индивидуума, на которое влияют как объективные (прежде всего степень функционального дефекта), так и субъективные (эмоциональные,социально-психологические и др.) факторы» [5]. В этой связи стало необходимым проводить полный анализ всех

сфер жизнедеятельности человека с учетом его личной оценки.

С учётом демографической ситуации в стране изменилось само отношение к старости. Все больше внимания уделяется заболеваниям пожилого возраста. Рассматривая болезни, заслуживающие особого внимания с позиций качества жизни, следует отметить хроническую цереброваскулярную патологию, так как именно хронические нарушения мозгового кровообращения, в частности дисциркуляторная энцефалопатия, являются одной из самых распространенных нозологических форм среди лиц пожилого возраста. Цереброваскулярная патология занимают второе место после ишемической болезни сердца в этой возрастной группе [4]. Ишемия головного мозга является огромной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации регистрируется около 500 тыс. инсультов в год, риск развития которых возрастает в старших возрастных группах. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения, в свою очередь, приводит к развитию когнитивных расстройств, изменениям эмоционально-волевой сферы, которые, достигая определенной степени выраженности, переходят в тяжелую деменцию; нарушения со стороны двигательной сферы ограничивают двигательную активность. Неврологические и психические расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии часто служат причиной инвалидизации пациентов. Этот аспект особенно важен для пациентов старше 60 лет, так как подобные нарушения усиливают социальную дезадаптацию лиц пожилого возраста, значительно снижая качество жизни. Усугублению ситуации способствует также характерная для пожилых пациентов полиморбидность: в среднем у мужчин старше 60 лет устанавливается 4,3 заболевания, а у женщин того же возраста – 5,2 [2].

Принимая во внимание особенности демографической картины, изменение экономических и социально-психологических условий жизни общества, а также опыт зарубежных коллег, в отечественном здравоохранении пассивный принцип защиты населения (врачебный патронаж, бытовое обслуживание на дому) перестает быть эффективным. На первый план выходит активный, – направленный на повышение уровня активности лиц пожилого и старческого возраста во всех сферах жизнедеятельности. Подобный подход позволит представителям старшего поколения чувствовать себя полноценными до глубокой старости. Как показывает зарубежный опыт, это возможно при создании специализированных центров, которые будут оказывать консультативную и лечебную деятельность. Оказание медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара для пожилого пациента является особенно важной, так как пребывание в стационаре отчасти способствует временному решению столь актуальной для этой возрастной группы проблемы одиночества посредством формирования новых социальных контактов; терапия осуществляется под круглосуточным контролем медицинского персонала, что особенно важно для пациентов с выраженными когнитивными нарушениями. Однако, для того чтобы пожилой пациент чувствовал себя комфортно в условиях стационара, необходимо учитывать специфику данного контингента, что позволит добиться положительной динамики не только со стороны объективного статуса, но и со стороны качества жизни больного с хронической ишемией мозга. Часто пожилые пациенты сами хотят периодически лечиться в стационарах, считая поликлиническую помощь недостаточной, хотя эффективность лечения старшей возрастной группы, ориентируясь на объективные показатели, часто невысока [1].

Заключение

В этой связи для исследования качества жизни пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией и его динамики на фоне лечения в условиях круглосуточного, в том числе специализированного, стационара особенно актуальным становится решение следующих задач:

Изучить качество жизни пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией в условиях круглосуточного стационара.

Исследовать динамику качество жизни пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне лечения в стационаре, в том числе специализированном гериатрическом.

Выявить факторы, достоверно влияющие на формирование качества жизни пожилых пациентов.

Изучение проблемы по указанным направлениям позволит разработать мероприятия, способствующие оптимизации стационарной помощи с целью формирования качества жизни пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией.

Список литературы

1. Василенко Н.Ю. Социальная геронтология. – Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 2003. – 140 с.

2. Захарова И.С., Прощаев К.И., Гурко Г.И. Полиморбидность в гериатрии с позиций интерниста // Актуальные вопросы полиморбидной патологии: материалы Международной науч.-практ. конф. / под ред. проф. О.А. Ефремовой. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2010. – 92 с.

3. Зозуля Ю.А. Качество жизни как показатель эффективности медицинской помощи // Украiнский нейрохiрургичний журнал. – 2007. – №4. – С. 37–40.

4. Камчатнов А.С. Эффективная терапия цереброваскулярных заболеваний у пожилых // Медицинский вестник. – 2007. – № 24 (409). – С. 13–14.

5. Левин О.С., Сагаева М.М., Голубева Л.В. Качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами // Российский медицинский журнал. – 2006. – №3. – С. 25–29.

6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – М.: ЗАО «ОЛМА МедиаГрупп», 2007. – 320 с.

7. Суровцева А.К. Клинико-психологическое исследование качества жизни больных депрессивными расстройствами: автореф. дис. ... канд. псих. наук. – Томск, 2005. – 23 с.

8. http://magazines.russ.ru/oz/2005/3/ 2005_3_6.html (дата обращения 12.12.2010).

9. http://www.gks.ru/free_doc/2010/demo/dem-sit-09.doc (дата обращения 29.11.2010).

10. Steinhagen-Thiessen E., Hanke B. Neurogeriatrie. Blackwell Wissenschafts. – Verlag 2003. – 368 p.

Рецензенты:

Ильницкий Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета Министерства образования Республики Беларусь, Новополоцк;

Прощаев Кирилл Иванович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского Государственного университета ФАОРФ, Белгород.

THE MODERN APPROACH TO THE QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN AGED PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASES IN CONTEXT OF CLASSIC MEDICINE DEVELOPMENT

Lyssova E.A.

Municipal clinical hospital №1, Belgorod,
e-mail: toxa_1984@pochta.ru

The review of recent publications on gerontologic aspect of cerebrovascular diseases epidemiology and modern approach to the quality of life assessment as an integrative characteristic in aged patients is presented in this article.

Keywords: quality of life, aged patients, cerebrovascular diseases

УДК 616.43-618.3

ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Павлова Т.В., Малютина Е.А., Петрухин В.А.

ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет», Белгород,
ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва,
e-mail: info@bsu.ru

Среди эндокринопатий болезни щитовидной железы занимают доминирующее место. При данной патологии у матери для формирования нормальной жизнедеятельности плода необходимо учитывать соотношение всех компонентов системы мать-плацента-плод. Наблюдается рост осложнений в течение беременности. У пациенток с гипотиреоидным состоянием отмечается самый высокий показатель угрозы прерывания беременности, ранних и поздних гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, патология щитовидной железы, плацента, плод

Болезни щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринопатий по распространенности занимают доминирующее место [4, 29]. Причем заболеваемость возрастает в различных странах мира [13, 14]. Главенствующее место среди них занимают заболевания аутоиммунного генеза [5, 22, 33], узловые формы, злокачественные опухоли [1, 6, 7, 19, 23], йоддефицитные заболевания [25, 30, 31].

Значительную роль в формировании патологии ЩЖ играет экологическое неблагополучие. Особую роль здесь сыграла крупнейшая авария на Чернобыльской АЭС, что повлекло за собой экологическую катастрофу, когда произошло рассеивание радионуклеидов на огромной территории. При авариях ядерных реакторов именно $J = 131$ является причиной радиоактивного максимального заражения. Вследствие этого, его нагрузки на ЩЖ сформировались в короткий промежуток времени (2,5–3 месяца) после аварии в результате короткого времени распада радиоактивного йода [1, 40]. Причем для радиоизотопов йода критическим органом-мишенью является ЩЖ.

Обострение инкорпорации радиоактивного йода особенно остро наблюдалось в йоддефицитных регионах. Это приводило к росту заболеваемости ЩЖ в течение 8–10 лет после аварии. Воздействие на тиреоидные клетки радиоактивного йода может наблюдаться и в более поздние сроки (до 50 лет и более), приводя к развитию новообразований ЩЖ, аутоиммунному тиреоидиту, гипотиреозу [27, 39]. Поэтому поражение ЩЖ после крупнейшей техногенной катастрофы актуально и по сей день [15, 17, 18, 20, 21].

Особое место в патогенезе зоба отводится аутоиммунным механизмам [8, 35, 36]. Зобогенным эффектом обладают вещества тиоцинаты и тиооксизолидоны, поступающие в организм с пищей из отдельных видов растений [2]. Аналогичное влияние на ЩЖ оказывают инфекционные заболевания [8]. В развитии патологии ЩЖ может оказать определенную роль воздействие медикаментозных препаратов, макро- и микроэлементов [9, 10, 12].

Имеются сведения о значении генетических факторов в формировании эндемического зоба. Так были установлены статистические значимые различия в уровне заболеваемости эндемическим зобом у лиц с раз-

ной степенью кровного родства к пробанду. Этот результат свидетельствует о значении внешних факторов, при которых реализуется наследственная предрасположенность [24].

В структуре заболеваемости ЩЖ преобладают женщины, особенно репродуктивного периода [17]. Известно, что женщины в 10–17 раз чаще, чем мужчины, страдают от тиреодных нарушений. В последние годы распространенность заболеваний ЩЖ растет, что может крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [17, 26, 37, 38].

Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции ЩЖ беременной [32]. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГ), эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса. Первым фактором, воздействующим преимущественно в первом триместре беременности и приводящим к транзиторной стимуляции щитовидной железы, является хорионический гонадотропин (ХГ), по структуре подобен тиреотропному гормону (ТТГ): гормоны имеют одинаковую по структуре α-субъединицу и специфичные b-субъединицы. Повышение уровня ХГ на 10.000 МЕ/л приводит к повышению уровня свободного T_4 на 0,6 ммоль/л и подавлению базального уровня ТТГ на 0,1 мЕд/л.

При нормальной беременности в первом триместре (между 8 и 14 неделями) благодаря значительному и быстрому повышению уровня ХГ происходят небольшой, но достоверный подъем уровня свободного тироксина и транзиторное подавление тиреотропной активности аденогипофиза. У 18% беременных женщин в первом триместре уровень ТТГ может снижаться ниже пределов нормальных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции щитовидной железы. На протяжении второго и третьего триместра уровень ТТГ возвращается к нормальному.

Эстрогены, уровень которых прогрессивно увеличивается уже начиная с первого триместра беременности, стимулируют синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), и содержание последнего на 16–20-й неделе беременности удваивается. Кроме того, при беременности и приеме эстрогенов происходит увеличение фракции ТСГ, который содержит большее число остатков сиаловых кислот. Поскольку повышение содержания связанных с ТСГ сиаловых кислот подавляет обратный захват из плазмы этого белка специфическими асиалогликопротеидными рецепторами гепатоцитов, при беременности ТСГ имеет большее время полужизни в плазме. Таким образом, помимо стимулирующего эффекта эстрогенов на синтез ТСГ, важной причиной повышения уровня последнего является снижение его клиренса в связи с повышенным содержанием в ТСГ сиализированных протеинов.

Повышение уровня ТСГ вместе с повышением объема циркулирующей плазмы, которое происходит на протяжении всей беременности, приводит к некоторому увеличению уровня общего T_4 и снижению уровня свободного, биологически активного гормона. Снижение уровня свободного T_4, в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией ЩЖ. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреодных гормонов, то есть йода, эти изменения легко компенсируются и уровень свободного T_4 остается неизменным. Общепринятым является факт, что продукция T_4 во время беременности возрастает примерно на 30–50%. У женщин, проживающих в йоддефицитной местности, во время беременности уровень свободного тироксина остается сниженным на 10–15% от такового вне беременности. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного трийодтиронина (T_3)

и, таким образом, повышение соотношения T_3/T_4. Еще одним фактором, усугубляющим йоддефицитное состояние при беременности, является увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению почечного клиренса йода.

Поступающий в организм матери йод, кроме того, используется синтез тиреоидных гормонов у плода, которые ему особенно необходимы для адекватного формирования центральной нервной системы, скелета, а фактически для обеспечения синтеза белка практически в любой клетке. Закладка ЩЖ у плода происходит на 4–5-й неделе внутриутробного развития, на 10–12-й неделе она приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а к 16–17-й неделе ЩЖ плода полностью дифференцирована и активно функционирует.

Во второй половине беременности принципиальным дополнительным фактором гиперстимуляции ЩЖ является изменение метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленное формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса. Благодаря исследованиям последних десятилетий, длительное время принятый факт о непроницаемости плаценты млекопитающих для тиреоидных гормонов признан несостоятельным. По современным представлениям плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, и тироксин определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать щитовидная железа плода. Через плаценту не проникает ТТГ, легко проникают йод, тиротропин-рилизинг гормон (тиролиберин, ТРГ), тиреостатики (мерказолил, пропилтиоурацил) и антитела. Веским аргументом в пользу частичной проницаемости плаценты для тиреоидных гормонов является нередко нормальный и завершенный органогенез у плода при врожденном гипотиреозе, обусловленном дефицитом тиреодной пероксидазы, при котором невозможен адекватный синтез тиреодных гормонов у плода. Кроме того, тиреоидные гормоны определяются в тканях плода уже к 12-й неделе внутриутробного развития, когда фетальная щитовидная железа еще не способна в полной мере обеспечить плод тиреоидными гормонами [28]. Тем не менее напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества T_4 и T_3, а принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода между матерью и плодом имеет функционирование плацентарных дейодиназ. В организме человека функционирует как минимум три типа ферментов, которые обеспечивают дейодирование тиреоидных гормонов. Активность дейодиназы 1-го типа на протяжении беременности не изменяется. Дейодиназа 2-го типа экспрессирована в плаценте и осуществляет превращение T_4 в T_3, обеспечивая локальное компенсаторное повышение уровня T_3 при снижении уровня T_4 в крови беременной. Кроме того, плацента содержит большие количества дейодназы 3-го типа (5-йод-тиронин-дейодиназы внутреннего кольца 3-го типа), которая осуществляет трансформацию T_4 в реверсивный T_3 (rT_3), а также T_3 в T_2 (дийодтирозин), то есть превращает тиреодные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Принципиальной функцией дейодиназы 3-го типа является снижение концентрации T_3 и T_4 в крови у плода (уровень последнего на момент родов составляет у плода около 50% от уровня такового у матери), а также обеспечение плода дополнительным количеством йода за счет дейодирования йодтиронинов матери. В условиях дефицита йода дейодирование тиреодных гормонов матери за счет значительного возрастания активности плацентарной дейодиназы 3-го типа может стать важным подспорьем в обеспечении йодом плода. С этой целью фетоплацентарным комплексом будут использоваться дополнительные количества тиреоидных гормонов матери, что приведет к увеличению потребности в них и к дополнительной стимуляции ЩЖ беременной. Следует отметить, что если активность плацентарной дейодиназы 2-го типа сохраняет-

ся постоянной, то активность дейодиназы 3-го типа прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности.

Все перечисленные механизмы носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности и при наличии адекватных количеств основного субстрата синтеза тиреоидных гормонов – йода, не будут иметь каких-либо неблагоприятных последствий. Сниженное поступление йода во время беременности (и даже непосредственно перед ней) приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода.

По данным D. Glinoer [31, 32], в регионе с умеренным дефицитом йода объем ЩЖ у женщин к концу беременности превысил таковой в начале беременности на 30%, при этом у 20% всех беременных объем ЩЖ составил 23–35 мл (зоб у женщины диагностируется при увеличении объема ЩЖ более 18 мл). Зоб, развившийся во время беременности, подвергается обратному развитию после родов лишь частично, а сама беременность может быть одним из факторов, действием которого объясняется большая частота распространенности заболеваний ЩЖ у женщин по сравнению с мужчинами. Так, при обследовании 100 здоровых женщин, проживающих в регионе умеренного дефицита йода, через 6 месяцев после родов у них еще сохранялось характерное для йоддефицитного состояния повышение соотношения T_3/T_4. Объем ЩЖ, который во время беременности увеличился у 54% женщин, через 1 год после родов так и не уменьшился до того объема, который определялся до беременности. Более того, у половины женщин, у которых за время беременности развился зоб, через год после родов он не подвергся обратному развитию. При этом следует отметить, что беременность часто ведет к возникновению патологии ЩЖ, это связано с увеличением кровоснабжения ткани ЩЖ и ее гиперплазии. Активация функции ЩЖ обусловлена возрастанием степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови, повышением уровня хорионического гонадотропина в крови беременных и недостаточное снабжение ЩЖ йодом при повышенной экскреции его с мочой [2]. Основными видами нарушения функции ЩЖ при беременности являются – тиреотоксикоз и гипотиреоз [3].

Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. Беременность и роды у женщин с патологией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранних токсикозов, гестозов, хронической внутриутробной гипоксией плода, угрозы прерывания беременности, увеличения риска преждевременных родов [13, 16] . Увеличение концентрации антител к ЩЖ зарегистрировано у женщин с привычным невынашиванием, что особенно четко прослеживается при гипотиреозе [11, 13]. При тяжелом гипотиреозе наступление беременности и рождение здорового ребенка у нелеченной больной описываются как казуистика, так как на ранних стадиях эмбриогенеза (6–8 недель) протекают под контролем материнских тиреоидных гормонов, а при их дефиците не возможны гестация и развитие эмбриона. Если гипотиреоз не грубый и к плоду поступает хотя бы Т3, то в дальнейшем ЩЖ начинает функционировать уже самостоятельно [34].

Частота тиреотоксикоза составляет 1 случай на 500–1500 беременных, в большинстве случаев он обусловлен диффузным токсическим зобом. Многоузловой токсический зоб встречается реже. Вопрос влияния диффузного и узловатого зоба на развитие беременности изучен недостаточно. Наличие у беременных тиреотоксикоза, как правило, приводит к нарушениям в течение беременности, повышает риск рождения мертвого ребенка, наступление преждевременных родов при развитии преэклампсии. Известно, что тяжесть тиреотоксикоза во время беременности может уменьшаться. Это объясняется благоприятным влиянием

гестации на аутоиммунные заболевания. Однако влияние аутоимунных заболеваний на систему плацента-плод практически не изучено.

Таким образом, при патологии ЩЖ у матери для формирования нормальной жизнедеятельности плода необходимо учитывать соотношение всех компонентов системы мать-плацента-плод. Наблюдается рост осложнений в течение беременности. Наиболее высокая частота осложнений в группе пациенток с гипотиреоидным состоянием, где отмечается самый высокий показатель угрозы прерывания беременности, ранних и поздних гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности.

Список литературы

1. Абросимов А.Ю. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы / Е.Ф. Лушников, Г.А. Франк // Архив патологии. – 2001. – № 4. – С. 3–9.

2. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

3. Алещенко И.Е. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы интранатально погибших плодов и их гормональный статус при гипертиреозе беременных / А.П. Милованов, Ю.Ю. Вяльцева // Архив патологии. – 2002. – № 5. – С. 31–35.

4. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы / под ред. Т.В. Павловой. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. – 113 с.

5. Дедов И.И. Аутоимунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / Е.А. Трошина, С.С. Антонова, Г.Ф. Александрова, А.В. Зилов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6–13.

6. Делекторская В.В. Экспрессия матриксных металлопротеиназ 2 и 9 их тканевых ингибиторов 1 и 2 в папиллярном раке щитовидной железы: взаимосвязь с клинико-морфологической и ультраструктурными характеристиками опухоли / Е.А. Смирнова, М.В. Пономарева, Т.В. Павлова и др. // Архив патологии. – 2006. – Т. 72, №4. – С. 3–6.

7. Казанцева И.А. Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы / А.К. Федосенко, Л.Е. Гуревич // Архив патологии. – 2001. – № 4.– С. 18–21.

8. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – №5. – С. 3–10.

9. Павлова Т.В. Влияние бластомогенных факторов, активизирующих рост опухолей щитовидной железы на территории Белгородской области / О.Г. Шорников, В.В. Башук, С.В. Надеждин // Российские морфологические ведомости. – 2000. – № 3–4. – С. 109–112.

10. Павлова Т.В. Некоторые бластомогенные факторы, активизирующие опухоли щитовидной железы населения Белгородской области / С.В. Надеждин, О.Г. Шорников, В.А. Нагорный, И.А. Павлов // Научные ведомости. – Белгород, 2000. – № 4(13). – С. 68–72.

11. Павлова Т.В. Морфофункциональные особенности плацент при соматической и гестационной патологии у матери // О.Д. Жиляева, В.И. Рябых / Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 248–250.

12. Павлова Т.В. Морфофункциональные сдвиги в щитовидной железе под влиянием микроэлементного состава питьевых вод на примере Белгородской области / С.В. Надеждин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2002. – №3, Т. 1. – С. 242–244.

13. Павлова Т.В. Влияние региональных факторов Белгородской области на формирование здоровья населения / В.И. Рябых, Л.А. Павлова, И.А. Павлов // Региональные гигиенические проблемы и стратегия охраны здоровья населения: Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. – Вып. 10. – М., 2004. – С. 145–149.

14. Павлова Т.В Особенности развития рака щитовидной железы на территории Белгородской области // И.А. Павлов, Д.А. Лапенко, Е.А. Моисеенко [и др.] / Научные ведомости Бел ГУ. – Белгород, 2004. – №1(18). – С. 102.

15. Павлова Т.В. Морфофункциональные изменения головного мозга при патологии щитовидной железы в условиях макро- и микроэлементозов (клинико-нейропсихологическое и экспериментальное исследование) / Л.А. Павлова, А.С. Ягубов, С.В. Надеждин [и др.] // Современные проблемы клинической патоморфологии: Всероссийская конференция с международным участием. – СПб., 2005. – С. 191–192.

16. Павлова Т.В. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод // Р.В. Рябых, В.А. Петрухин, Л.А. Павлова // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, №4. – С. 22–24.

17. Павлова Т.В. Морфофункциональные особенности развития рака щитовидной железы у женщин репродуктивного периода / Д.А. Лапенко, Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич [и др.] // Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий: II Всероссийская конференция с международным участием. – 2006. – С. 76.

18. Павлова Т.В. Пострадиационные изменения в щитовидной железе в постчернобыльский период / Л.А. Павлова, А.С. Ягубов, С.В. Надеждин [и др.] // Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий: Всероссийская конференция с международным участием. – Белгород, 2006. – С. 66.

19. Павлова Т.В. Патоморфологические особенности щитовидной железы при радиационной травме (экспериментальное исследование) / В.Г. Зуев, Л.А. Павлова, И.А. Павлов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – №2, Т.6. – С. 290–292.

20. Павлова Т.В. Влияние отдельных экзо- и эндогенных факторов на развитие рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез: Сборник научных трудов II научной конференции. – М.: МДВ, 2007. – С. 122–128.

21. Павлова Т.В. Ультраструктурные и иммуногистологические особенности рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Архив патологии. – 2008. – №4. – С. 10–13.

22. Помелова В. Г. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в экологически неблагоприятных регионах / В.Г. Помелова, С.Г. Калиненкова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 18–26.

23. Райхлин Н.Т. Гистологические варианты медуллярного рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, И.Ж. Сатылганов // Архив патологии. – 2001. – № 3. – С. 10–14.

24. Свиридова Т.Е. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Е.А. Коган, М.А. Пальцев, В.П. Середин // Архив патологии. – 2002. – № 6. – С. 19–23.

25. Хмельницкий О.К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2003. – 228 с.

26. Шилин Д.Е. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитных регионах радиационного контроля // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 5. – С. 28–34.

27. Ares S. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth // H.F. Escobar-Morreale, J. Quero, S. Duran et all // J. Clin-Endocrinol-Metab. – 1997 Jun; 82(6): 1704-12

28. Berlowitz I., Ramot Y., Rosenberg T., Gilboa Y. Prevalence of thyroid disorders among the elderly in Israel // Isr J Med Sci. – 1990; 26:496–8.

29. Bidart J.M. Expression of Na+/I- symporter and Pendred syndrome genes in trophoblast cells / L. Lacroix, D. Evain-Brion, B. Caillou et all // J. Clin-Endocrinol-Metab. – 2000 Nov; 85(11): 4367-72

30. Brent,-G-A. Maternal hypothyroidism: recognition and management // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 661-5

31. Glinoer D. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny / F. Delange // Thyroid. – 2000 Oct; 10(10): 871-872.

32. Glinoer D. Pregnancy and iodine // Thyroid. – 2001 May; 11(5): 471-81.

33. Gorman C.A. Radioiodine and pregnancy // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 721-6.

34. Lazarus J.H.Clinical manifestations of postpartum thyroid disease // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 685-9.

35. Masiukiewicz U.S., Burrow G.N. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 647-52.

36. Okamura K., Ueda K., Sone H., Ikenoue H., Hasuo Y., Sato K., et al. A sensitive thyroid stimulating hormone assay for screening of thyroid functional disorder in elderly Japanese // J Am Geriatr Soc. – 1989;37:317–22.

37. Problems of iodine deficiency prevention under present-day conditions] // Gig-Sanit. – 2000 Sep-Oct; (5): 49-52.

38. Smyth. P.P. Variation in iodine handling during normal pregnancy // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 637-42.

39. Wolff J. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis // Medicine-(Baltimore). – 2001 Jan; 80(1): 20-36

40. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism // Thyroid. – 1999 Jul; 9(7): 727-33.

Рецензенты:

Парфенов Игорь Павлович, д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением №1 БОКБ Св. Иоасафа, Белгород;

Луценко Владимир Дмитриевич, д.м.н., профессор, главный врач МУЗ «Городская больница №2», Белгород.

EFFECT OF THYROID DISEASES IN THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY. LITERARY REVIEW

Malutina E.A., Pavlova T.V., Petrukhin V.A.
Belgorod State University, Belgorod,
Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow,
e-mail: info@bsu.ru

Among the endocrinopathies thyroid diseases occupy a dominant place. For this pathology in the mother to form a normal life of the fetus should be considered the ratio of all components of the system mother-placenta-fetus. An increase in complications during pregnancy. In patients with hypothyroid state has the highest rate of threatened abortion, early and late gestosis, chronic placental insufficiency.

Keywords: pregnancy, pathology of the thyroid gland, placenta, fetus

УДК: 572.9:616.2-036.8-054

ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ, ВОЗРАСТ И ПОЛ КАК ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Абдуллаева Э.К., Хачиров Дж.Г., Атаев М.Г.

Научно-исследовательский институт экологии человека горных территорий, кафедра обшей гигиены и экологии человека Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала, e-mail:www.dgma.ru

С целью оценки влияния этноса, пола и возраста на смертность от болезней органов дыхания взрослого мужского и женского населения в сельской местности Республики Дагестан использовали 11 316 учтенных случаев смерти. Доля умерших среди 10 основных этносов республики составила 81,3% из всех умерших: 48,1% умерших – мужчины. Источником информации служили врачебные свидетельства о смерти (форма № 106/у-98). Смертность взрослых мужчин и женщин в сельской местности увеличивается с ростом высоты над уровнем моря, и наиболее проблемными по смертности от болезней органов дыхания являются горная и южная экологические зоны на трех высотных поясах. В сельской местности республики, где проживают 32 народности, по уровню смертности от болезней органов дыхания наиболее неблагополучной являются агульский, табасаранский, лакский и рутульский этносы, которые проживают в горах, преимущественно на юге гор и предгорья.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, смертность, этнос, возраст, пол

Введение. Сельская местность (СМ) Дагестана как совокупность природно-антропогенных, гигиенических факторов характеризуется такими особенностями, которые должны рассматриваться в качестве компонентов, формирующих региональный элемент, и не могут не влиять на смертность, в том числе и от болезней органов дыхания (БОД). Протяженность территории СМ республики по оси восток-запад 216 км; по оси север-юг 416 км. Высота над уровнем моря от –26 до 3000 м и более [1]. Учитывая эти особенности территорию СМ разделили на экологические зоны (ЭЗ): равнинную, предгорную и горную ЭЗ – по оси восток-запад и на северную и южную ЭЗ – по оси север-юг [2]. Дагестан отличается не только разнообразием климатогеографических условий от субтропического на юге предгорья до резко континентального в горах, но и полиэтничностью – 32 народности, 74,4% взрослого населения СМ проживает в моноэтнических районах. При анализе уровня смертности, в том числе и от БОД, нужно учитывать и этническую принадлежность как потенциальный фактор риска, оказывающий заметное влияние на демографические процессы, которые у разных народов одной и той же страны нередко сильно различаются. Эти особенности учитываются в немногих странах [3]. В полиэтничной Республике Дагестан, которая является одной из наиболее неблагополучных субъектов Российской Федерации по смертности взрослого населения от БОД, исследование эпидемиологии и влияния на смертность этнической принадлежности, наряду с возрастом и полом, актуально в фундаментальном и прикладном плане.

Цель исследования – оценить особенности влияния этноса, пола и возраста на смертность от болезней органов дыхания взрослого мужского и женского населения в сельской местности Республики Дагестан.

Материалы и методы исследования

Для оценки влияния этноса, пола и возраста на смертность от БОД взрослого мужского и женского населения 10 этносов в сельской местности Республики Дагестан использовали 11316 учтенных случаев смерти за 10-летний период (1996–2005 гг.). Источником информации служили врачебные свидетельства о смерти (форма № 106/у-98).

Все 13 районов аварского этноса расположены на севере горной ЭЗ. Численность взрослого населения 232 818 (21,5 % из взрослого населения СМ). Даргинский этнос – 5 моноэтнических районов, 3 из которых расположены в горах, 2 – в предгорье, численность взрослого населения 153 097 (14,2 %). Кумыкский этнос – 4 административных района, расположенных на территории равнины с численностью взрослого населения 250 275 (23,3 %). Лезгинский этнос – 4 моноэтнических района, 2 из которых расположены в горах и 2 – в предгорье, численностью 89 780 взрослых (8,35 %). Лакский этнос – 3 района, 2-х из них расположены в горах и один – на севере предгорья, численностью 34 785 взрослых (3,2 %). Русские в Дагестане живут в 2 районах, расположеных на севере равнины, численность 59 188 взрослых (5,5 %). Рутульский и агульский этносы проживают в одном горном районе каждый численностью 15 307 и 8 799 соответственно (1,4 и 0,8 %). Табасаранский этнос – в одном районе предгорья, численность 33 675 взрослых (3,13). Ногайский этнос – в одном районе на севере равнины, численность 16 428 взрослых (1,5 %). Суммарно в 35 моноэтнических районах проживает 83 % взрослого населения и 87,9 % всех умерших в сельской местности.

Традиционным методом рассчитывали годовые, среднегодовые (за 5 лет) и среднемноголетние (за 10 лет) интенсивные показатели (ИП) – число случаев смерти на 100 000 взрослого населения соответствующей возрастной группы, этноса, административных сельских районов Дагестана, среднегодовой темп прироста (СТП) и тренд смертности. Показатели смертности взрослых от БОД рассчитывали для 10 наиболее многочисленных этносов республики.

Результаты и обсуждение

Взрослое мужское и женское население СМ республики умирают от БОД соответственно в 2,6 и 4,3 раза чаще, чем в городах. Смертность взрослого населения на юге гор, предгорья и равнины статистически незначимо превышает аналогичный показатель на севере тех же ЭЗ – на 12,9; 26,8 и 19,2 % соответственно.

Приведенные в табл. 1 среднегодовые и среднемноголетние ИП смертности от БОД взрослого населения 10 этнических групп в СМ Дагестана позволяют составить заключение о том, что среднемноголетние ИП смертности существенно колеблются по этносам.

Максимальный показатель по агульскому этносу, проживающему на юге гор, достоверно в 3,8 раза превышает минимальный показатель по кумыкскому этносу, моноэтнические районы которого расположены на равнине. Значения СТП колеблются от отрицательного по 9 этносам до положительного по лезгинскому этносу. СТП и показатели тренда ни по одному этносу не являются достоверными. Важной характеристикой динамики смертности являются и среднегодовые ИП. В отличие от СТП и тренда среднегодовые ИП за период с 2001 по 2005 г. по лакскому, лезгинскому, рутульскому этносам превышали показатели за период с 1996 по 2000 г.

В перечне условий, влияющих на смертность от БОД, как и некоторых других причин смерти, возраст является одним из приоритетных факторов риска. Чтобы оценить влияние возраста на смертность от БОД, рассчитали удельный вес населения в возрасте 65 лет и старше в возрастной структуре мужского и женского населения внутри этнических групп. Из данных табл. 2 видно, что население СМ республики более «старое» по сравнению с городским населением, удельный вес возрастной группы 65 лет и старше по этносам для мужчин и женщин

в СМ существенно колеблется. Мужское население всей СМ республики занимает пограничное состояние между «зрелым» и «старым». Женское население всех ЭЗ, всей СМ, 10 этносов относится к категории «старое» население.

Таблица 1

Этносы в сельской местности, ранжированные по среднемноголетним показателям (за 1996–2005 гг.) смертности от болезней органов дыхания взрослого населения в Республике Дагестан

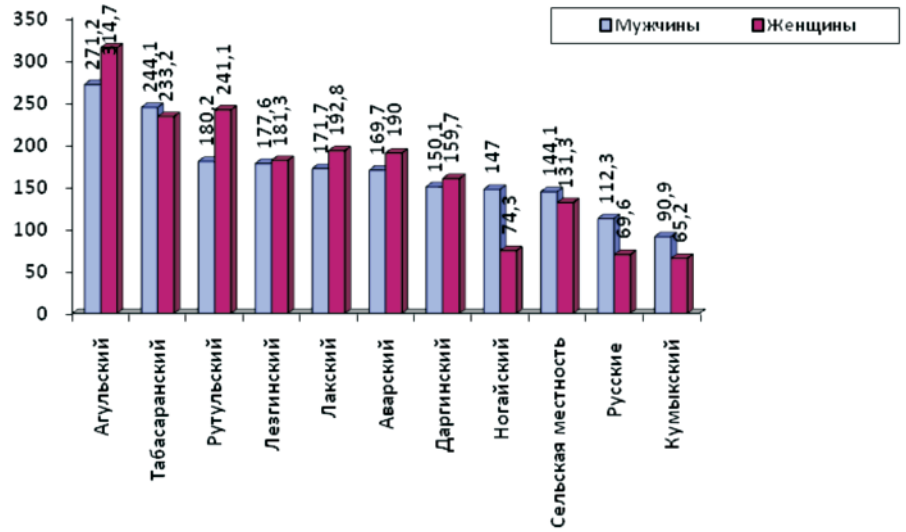
Этносы	1996-2000	2001-2005	1996-2005	95% ДГ		СТП, %	Тренд
				нижняя	верхняя		
Агульский	323,7	263,3	294,3	170,3	451,8	-7,2	-21,14
Табасаранский	302,6	180,8	238,3	186,2	296,8	-6,2	-14,87
Рутульский	206,1	213,8	212,9	134,5	296,3	-2,2	-4,55
Лакский	176,4	186,4	183,3	119,1	261,3	-0,8	-1,48
Аварский	193,2	167,2	180,7	160,3	202,3	-3,12	-5,64
Лезгинский	164,4	187,6	179,5	146,9	215,5	3,5	6,26
Даргинский	153,2	155,9	155,3	134,0	178,2	-2,5	-3,89
Ногайский	109,2	106,2	108,0	59,2	171,4	-0,7	-0,75
Русские	67,2	112,9	89,3	66,6	115,3	5,8	5,21
Кумыкский	75,8	77,1	77,0	59,5	96,8	-2,5	-1,92

Таблица 2

Удельный вес (%) мужского и женского населения в возрасте 65 лет и старше в возрастной структуре этносов в сельской местности Республики Дагестан, ранжированные по удельному весу мужчин

Этносы	Мужчины	Женщины
Лезгинский	10,4	12,0
Лакский	9,2	14,2
Аварский	8,5	13,6
Агульский	8,0	8,7
Рутульский	7,9	11,1
Горы	7,9	11,6
Даргинский	7,5	11,1
Русские	7,4	11,0
Сельская местность	7,1	10,6
Предгорье	7,0	10,5
Республика Дагестан	6,6	10,0
Равнина	6,4	9,8
Табасаранский	6,3	8,9
Ногайский	6,2	9,6
Кумыкский	6,0	9,4

Первые три ранговых места в убывающей последовательности удельного веса мужского и женского населения в возрасте 65 лет и старше совпадают. Однако есть и исключение: агульский этнос, занимающий первое ранговое место по среднемноголетним ИП смертности мужского и женского населения (рисунок) по удельному весу возрастной группы 65 лет и старше занимает для мужского населения 4-е и для женского населения – последнее 10-е ранговое место.



Среднемноголетние интенсивные показатели (на 100 000 населения) смертности от болезней органов дыхания взрослого мужского и женского населения этносов сельской местности Республики Дагестан, ранжированные по мужскому населению за 1996–2005 гг.

Последнее ранговое место по среднемноголетним ИП смертности занимает мужское население кумыкского этноса и по удельному весу мужского населения в возрасте 65 лет и старше так же – последнее 10-е ранговое место. Размах колебаний среднемноголетних ИП смертности и мужчин, и женщин по этносам велик, однако рассматривать амплитуду среднемноголетних ИП только как свидетельство этнической принадлежности было бы не корректно, хотя этнос влияет на уровень смертности взрослого населения от БОД в СМ.

Повозрастная смертность от БОД в СМ Дагестана представляет большой познавательно-прикладной интерес при формировании групп повышенного риска. Среднемноголетние ИП смертности взрослого населения этнических групп в СМ Дагестана имеют линейную зависимость от возраста, которая достигает максимальных величин в возрастной группе 70 лет и старше всех этносов как по всей СМ, так и по республике.

Во всех возрастных группах среднемноголетние ИП смертности мужчин превышают аналогичные показатели для женского населения за исключением аварского, кумыкского и табасаранского этносов, по которым смертность женщин в возрасте 18–29 лет несущественно превышала показатели для мужчин; в возрасте 30–39 лет такое соотношение отмечено по кумыкскому и табасаранскому этносам, а в 40–49 лет – в даргинском этносе. В последующих возрастных группах по всем 10 этносам среднемноголетние ИП были закономерно больше для мужского населения. Исключением является возраст 70 лет и старше по рутульскому этносу, по которому среднемного-

летний ИП смертности женского населения незначительно превышает показатель смертности для мужского населения на 4,8%.

Заслуживает внимания тот факт, что среднемноголетние ИП по этносам в одной и той же возрастной группе существенно колеблются. Амплитуда среднемноголетних ИП в возрасте 18–29 лет для мужчин составила от отсутствия случаев в лакском этносе до 13 случаев на 100000 населения в агульском этносе; для женского населения от отсутствия случаев смерти до 13 в агульском, рутульском и ногайском этносах в возрасте 18–29 лет. Более существенные колебания по этносам отмечены в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет. В возрасте 50–59 лет случаев смерти женщин от БОД за 10-летний период не отмечено только в лакском этносе, а для мужчин – в агульском этносе.

В возрасте 60–69 лет среднемноголетние ИП смертности мужчин от БОД колебались от 357,1 по даргинскому этносу до 1035,3 по агульскому этносу; для женского населения минимальный среднемноголетний ИП получен по кумыкскому и лакскому, а максимальный – по агульскому этносу. В возрастной группе 70 лет и старше максимальный среднемноголетний ИП смертности мужчин получен по табасаранскому и агульскому этносам, а минимальный – по кумыкскому этносу.

Из полученных результатов следует, что в возрастных группах 18–29, 50–59, 60–69 и 70 лет и старше наиболее неблагополучными являются агульский, затем следует табасаранский, рутульский, ногайский, лакский этносы. Из наиболее неблагополучных по смертности мужчин 5 этносов СМ три проживают в горах, один – в предгорье и один – на территории равнины. Заключение о большем неблагополучии агульского, лакского, табасаранского этносов по смертности от БОД взрослых мужчин справедливо и в отношении женского населения.

Очевидно, что влияние этноса на смертность взрослого населения СМ от БОД – реальность, однако оно не является определяющим. Такое заключение подтверждается значительными колебаниями показателей смертности взрослого населения моноэтнических административных районов одного и того же этноса. Эти данные получены только для этносов, которые проживают в двух или более административных районах. Превышение максимальных показателей смертности по сравнению с минимальными по моноэтническим сельским района одного и того же этноса было кратным: в аварском – в 3,8; лакском – в 2,4; даргинском – в 2,3; кумыкском – в 2,1; у русских – в 1,8; лезгинском этносе – в 1,3 раза. Наибольший интерес представляет аварский этнос, проживающий в 13 моноэтнических сельских районах, расположенных на севере гор. Моноэтнические районы остальных этносов расположены в разных климатогеографических условиях.

Выводы

На смертность от БОД взрослого населения в СМ Дагестана оказывает влияние этническая принадлежность, однако это влияние не является определяющим. Среднемноголетние показатели смертности взрослого населения этнических групп в СМ существенно колеблются. Выявлены наиболее неблагополучные по смертности от БОД этносы в СМ Республики Дагестан. Смертность по табасаранскому этносу достоверно превышает показатели по кумыкскому этносу. Динамика смертности разнонаправленная, однако, по большинству этносов характеризуется отрицательным среднегодовым темпом прироста и трендом. Наиболее неблагополучные по смертности от БОД этнические группы: агульский, табасаранский, рутульский, лакский, ногайский. Рост показателей смертности имеет линейную зависимость от возраста и достигает максимума в возрасте 70 лет и старше. Смертность мужчин превышает показатели для женского населения, редкие исключения не влияют на установленные закономерности соотношения. На более высокий уровень смертности взрослых от БОД

в горах, предгорье, на юге сельской местности Дагестана, наряду с полом, возрастом, этносом, определяющее влияние оказывает, по-видимому, окружающая среда.

Список литературы

1. Акаев Б.А., Атаев З.В., Гаджиева З.Х. Физическая география Дагестана: учебное пособие для студентов. – М., 1996. – С. 15.

2. Хачиров Дж.Г., Даниялов М.А. Интенсивность применения ядохимикатов на территории Дагестана – важнейший экофактор влияния на состояние здоровья // Экономика, экология, здоровье: тезисы докладов НПК. – Ижевск, 1991. – С. 112–113.

3. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни // электронный доступ. – URL: http://christsocio.info/content/view/367/96 (дата обращения 17.03.2010).

Рецензенты:

Хасаев Ахмед Шейхович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала;

Саидов Марат Зиявдинович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала.

ETHNICITY, AGE AND GENDER AS RISK FACTORS OF ADULT MORTALITY FROM RESPIRATORY DISEASES IN RURAL AREAS OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN

Abdullaeva E.K., Khachirov D.G., Ataev M.G.

Research Institute of Human Ecology of Mountain Territories, Department obshey Hygiene and Human Ecology of the Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail:www.dgma.ru

In order to assess the impact of ethnicity, gender and age on mortality from respiratory diseases of adult male and female population of 10 ethnic groups in rural areas of the Republic of Dagestan, used 11 316 recorded deaths, which accounted for 81,3 % of all deaths: 48,1 % of the dead are men. Source of information served as the Medical Certificate of Death (form N 106/y-98). Mortality of adult men and women in rural areas of the republic with increasing altitude, and the most problematic for mortality from respiratory diseases are the mountainous southern and ecological zones in the three altitudinal belts. In rural areas of the republic, home to 32 ethnic groups, in terms of mortality from respiratory diseases are the most disadvantaged Agul, Tabasaran, Lak and Rutul ethnic groups who live in the mountains, mainly in the south of the mountains and foothills, the worst affected by adult mortality from respiratory diseases.

Keywords: respiratory diseases, mortality, ethnicity, age, gender

УДК 616-006.363.04:577.217.348

ГИРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ (ПО УРОВНЮ TOPOISOMERASE IIA) И КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК В S-ФАЗЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА (ПО ДАННЫМ БРОМДЕЗОКСИУРИДИНОВОЙ (BRDU) МЕТКИ) В ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ

[1]Авдалян А.М., [1]Бобров И.П., [2]Климачев В.В., [1]Круглова Н.М., [1]Лазарев А.Ф.

[1]Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;

[2]Алтайский медицинский университет, Барнаул, e-mail: pathology_agmu@mail.ru

Целью исследования стало определение уровня экспрессии фермента – гиразы Topoisomerase II**α** (TOPOII**α**) и пролиферативной активности по данным активности бромдезоксиуридина (BrdU) при лейомиосаркоме тела матки (ЛМС, 66 случаев) в сопоставлении с неизмененным миометрием (НМ), опухолью с неясным злокачественным потенциалом (STUMP, 12 случаев) и лейомиомой (ЛМ, 46 случаев). Использовали иммуногистохимический способ выявления TOPOII**α** и BrdU. Полученные данные показали, что в НМ и простой ЛМ Brdu не выявлялся, а активность фермента TOPOII**α** была низкой. В то же время отмечали экспоненциальный рост активности фермента и клеток в S-фазе цикла от клеточной ЛМ к ЛМС. По мере увеличения степени злокачественности саркомы отмечали и рост показателей изучаемых маркеров. Таким образом, возможно говорить, что оценка числа S-фракции клеток и активности TOPOII**α** в НМ, ЛМ, STUMP и ЛМС тела матки может служить относительно простым и надежным способом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки, а определение активности фермента может быть использовано для определения степени химиорезистентности опухоли в комплексном лечении больных ЛМС тела матки.

Ключевые слова: лейомиома, STUMP, лейомиосаркома, Topoisomerase II*α*, BrdU

Введение. Лейомиосаркома (ЛМС) тела матки является относительно редкой злокачественной опухолью тела матки, заболеваемость которой в США составляет 0,64 на 100000 населения [1]. По данным отечественных исследователей в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ежегодно регистрируется до 16 впервые выявленных больных злокачественной неоплазией данной локализации [2]. В Алтайском крае за период с 1996 по 2009 г. было выявлено 165 первичных больных ЛМС тела матки. До настоящего времени остается дискутабельным вопрос о критериях выживаемости больных ЛМС тела матки, а по данным различных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется от 18,8 до 65% [3, 4]. Достаточно известным фактом является влияние на выживаемость больных злокачественными опухолями многих (если не всех) локализаций пролиферативной активности опухолевых клеток, которую возможно определять целым рядом методик: подсчетом митотической активности, проточной плоидометрией и иммуногистохимическим определением уровня экспрессии белка Ki-67 [5, 6]. Однако золотым стандартом исследования пролиферативной активности опухоли считается количественный подсчет фракции клеток, синтезирующих ДНК (S-фракция) при помощи витальной инкорпорации опухоли радиоактивными изотопами (например ^{3}H-тимидин). Стоит сказать, что данный метод трудно воспроизводим в клинике из-за технических сложностей и радиоактивной опасности [7, 8]. Иммуногистохимический способ выявления клеток, синтезирующих ДНК при помощи бромдезоксиуридиновой (BrdU) метки, был введен относительно недавно. Harms G. и соавт., в 1986 г., а ранее Gratzner H.G. опубликовали данные о том, что методика относительно инкорпорации

радиоактивными изотопами проста и надежна и абсолютно сопоставима с радиоактивным методом. Вместе с тем данных об иммуногистохимическом определении S-фракции опухолевых клеток по данным иммуногистохимического определения BrdU в ЛМС тела матки нет.

Общеизвестным фактом является то, что ЛМС тела матки практически нечувствительна ко многим известным химиотерапевтическим средствам [9, 10]. Вместе с тем достаточно известным фактом, влияющим на чувствительность опухолевых клеток к терапии, является экспрессия фермента – гиразы топоизомеразы IIα (TOPOIIα). Обобщая фундаментальные литературные данные, можно говорить, что функция ДНК topoisomerase II – одна из ключевых в предупреждении спутывания двунитчатой ДНК во время таких процессов, как репликация, рекомбинация и транскрипция [11, 12]. Исследование активности белка с успехом применяется в практической онкологии для определения химиорезистентности опухоли, при определении риска развития метастазов, прогноза при колоректальном раке, раке молочной железы [13, 14]. Однако данных по определению активности фермента в гладкомышечных опухолях тела матки в литературе нет.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стало иммуногистохимическое определение уровня экспрессии фермента – гиразы Topoisomerase IIα и пролиферативной активности по данным активности бромдезоксиуридина при лейомиосаркоме в сопоставлении с неизмененным миометрием и доброкачественными гладкомышечными опухолями тела матки.

Материалы и методы

Материалом для работы служили удаленные матки от пациенток с клиникой быстрорастущей опухоли тела матки (боли, кровотечения, двукратное и более увеличение по данным УЗИ в течение года) за период 1996–2009 гг. в Алтайском крае. В случае ЛМС наиболее часто использовали экстирпацию матки с шейкой и придатками (86,4%). В исследование вошли 66 случаев ЛМС тела матки у прооперированных больных с известным прогнозом. Средний возраст пациенток ЛМС составил 52,1 ± 1,3 (min. 23; max. 77; moda 50). Практически 80% больных ЛМС были пре- и менопаузального возраста. Оставшаяся часть больных были репродуктивного возраста, прооперированы во вторую половину менструального цикла. Единичный опухолевый узел обнаруживали в 89,4% случаев, более 1-го – в 10,6%. Во всех случаях исследовали прилежащий неизмененный миометрий (НМ; не менее 1 см от опухоли). Степень злокачественности определяли по 3-степенной (G1-3) системе, предложенной французским противораковым центром (FNCLCC), коррелирующей с выживаемостью больных саркомами различных локализаций, включающих в себя дифференцировку, митотическую активность и массивность некрозов и имеющей выражение в балльной оценке совокупности этих критериев [15]. Стадия заболевания по классификации FIGO распределилась следующим образом: I – 65,2% (43 случая), II – 34,8% (23 случая). Случаев с III и IV стадией процесса в исследование не включили. Кроме того, для сопоставления в анализ включили 46 узлов лейомиом (ЛМ) от 18 больных (22 лейомиом простых, 24 лейомиомы клеточных с митотической активностью). Единичный опухолевый узел встречали всего в 29,5% случаях ЛМ. Средний возраст больных ЛМ составил 47,5 ± 1,2 (min. 27; max. 61; moda 46). Кроме того, в исследование вошли 12 опухолей с неясным злокачественным потенциалом (STUMP). Единичный опухолевый узел был выявлен в половине случаев. Средний возраст больных STUMP составил 46,6 ± 2,1 (min. 34; max. 59; moda 43). Для патогистологического исследования использовали рутинные методики: гематоксилин и эозин, Ван-Гизон, железный гематоксилин по Гейденгайну. Для иммуногистохимического анализа ис-

пользовали антитела к BrdU, клон Bu20a «DAKO» в разведении не более 1:50, Для предобработки использовали раствор BrdU (Sigma B 5002,7 mglml saline; Sigma), который вводили в маточную артерию и инкубировали при температуре 37 °C 24 часа. Далее, вместо предобработки 2M HCL и последующим применением протеазы по Harms G. et al., 1986, мы использовали обработку в цитратном буфере с pH 6,0 в модификации Tang X. et al., 2007 [16] и Muskhelishvili L. et al., 2003 [17]. Для выявления экспрессии TOPOIIα использовали антитела клона Ki-S1 («DAKO») в разведении 1:150. Полученный результат для обоих маркеров оценивали полуколичественно в процентах. Использовалась система визуализации BioGenex Super Sensitive Polymer-HRP Detection System/ DAB. Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Полученные результаты

Полученные данные показали, что окрашивание клеток BrdU имело свои особенности выпадения хромогена в кариоплазме в виде мелкогранулярных структур и таких же гранул в нуклеоле ядра, напоминающих ^{3}H-тимидиновую радиоизотопную метку. В НМ мы не находили клеток с положительной BrdU-меткой. Следует отметить, что в ряде работ по исследованию неизмененной ткани почки, щитовидной железы и печени уровень BrdU-метки не превысил 0,5 % в гепатоцитах и фолликулах [18, 19]. Уровень активности TOPOIIα был низок и не превысил 0,2 % ± 0,03 (таблица).

Активность TOPOIIα и степень BrdU-метки в гладкомышечных клетках НМ, различных типов ЛМ, STUMP и ЛМС различной степени злокачественности

Объект исследования		TOPOIIα	BrdU
НМ (n = 94)		0,2 % ± 0,03 (min – 0,01: max – 0,4)	-
ЛМ простая (n = 22)		0,3 % ± 0,1 (min – 0,1: max – 1,1)	-
ЛМ клеточная (n = 24)		2,2 % ± 0,9* (min – 0,9: max – 4,4)	0,3 % ± 0,08* (min – 0,1: max – 0,5)
STUMP (n = 12)		4,1 % ± 1,3 (min – 0,5: max – 16,5)	0,5 % ± 0,1 (min – 0,3: max – 1,4)
ЛМС	G1 n = 30	11,6 % ± 4,1* (min – 0,5: max – 18)	1,4 % ± 0,2 (min – 1: max – 2,5)
	G2 n = 17	16,5 % ± 3,3* (min – 9,4: max – 38,9)	4,5 % ± 1,3* (min – 1,4: max – 12)
	G3 n = 19	42,4 % ± 8,7* (min – 8,7: max – 78)	8,3 % ± 1,9* (min – 0,9: max – 28)

Примечание: знаком * отмечены достоверные различия в данных при $p < 0,05$.

В простой ЛМ BrdU-метка отсутствовала, вероятно из-за отсутствия и/или крайне низкого числа клеток в S-фазе цикла, что соответственно говорит о низкой пролиферативной активности ЛМ. Уровень экспрессии TOPOIIα возрастал относительно НМ до 0,3 % ± 0,1, хотя отличия по отношению к НМ статистически недо-

стоверны ($p = 0,2$; см. таблицу). Невысокий уровень активности белка логично отражает и низкую потребность в ферменте – гиразе, необходимом в процессах клеточного деления.

В ЛМ клеточной количество клеток в S-фазе митотического цикла возрастало и составило 0,3 % ± 0,08 (см. таблицу). Активность TOPOIIα также значимо возрастало уже до 2,2 % ± 0,9 (см. таблицу). Увеличение активности белков, вероятно, соответствовала росту пролиферативной активности клеток ЛМ клеточной относительно простой ЛМ с более высокой потребностью в TOPOIIα для распутывания двунитчатой ДНК в процессе рекомбинации, репликации и транскрипции.

В STUMP уровень BrdU-метки возрастал до 0,5 % ± 0,1 ($p = 0,002$). Гранулы хромогена становились крупнее относительно ЛМ клеточной, около половины случаев были со смешанным нуклеолярно-кариоплазматическим характером распределения хромогена (см. таблицу; рис. 1). Уровень экспрессии белка TOPOIIα сопряженно возрастал до 4,1 % ± 1,3 ($p = 0,01$; рис. 4). Увеличение активности фермента, с одной стороны, отражает увеличение количества пулов клеток с делением ДНК, а с другой, косвенно может отражать нарастающие критические изменения генома, требующие все большей экспрессии для распутывания нити ДНК, в том числе и репликации ДНК в клетках с уже критическим накоплением мутаций.

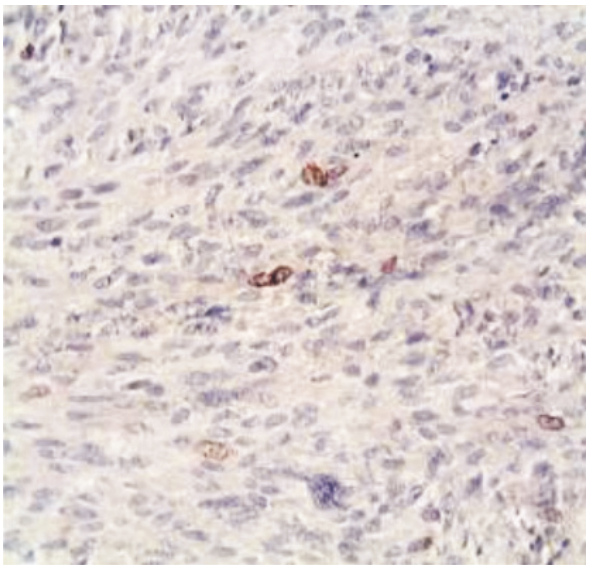


Рис. 1. Бромдезоксиуридиновая метка в клетках гладкомышечной опухоли с неясным злокачественным потенциалом, не превышающая 1,9 %. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х400

В ЛМС без учета степени злокачественности уровень экспрессии BrdU экспоненциально возрастал и составил 4,4 % ± 0,06, статистический эксцесс 0,9 (min 0,1 %; max 28 %). При низкой степени злокачественности саркомы степень экспрессии BrdU была 1,4 % ± 0,2, при G2 – 4,5 % ± 1,3, а при G3 мы находили наибольшую степень экспрессии, составляющую 8,3 % ± 1,9 (см. таблицу; рис. 2, 3).

Специфика окраски DAB-хромогеном приобретала глыбчатый, в подавляющем большинстве, нуклеолярно-кариоплазматический характер распределения с невыраженным фоном. Увеличение числа клеток, находящихся в S-фазе митотического цикла, отражает рост пролиферативной активности по мере увеличения степени злокачественности ЛМС.

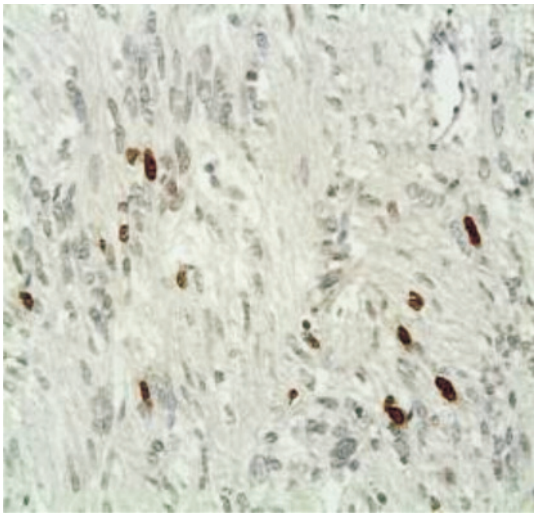


Рис. 2. Бромдезоксиуридиновая метка в клетках лейомиосаркомы низкой степени злокачественности (G1), составляющая 6,1%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х400

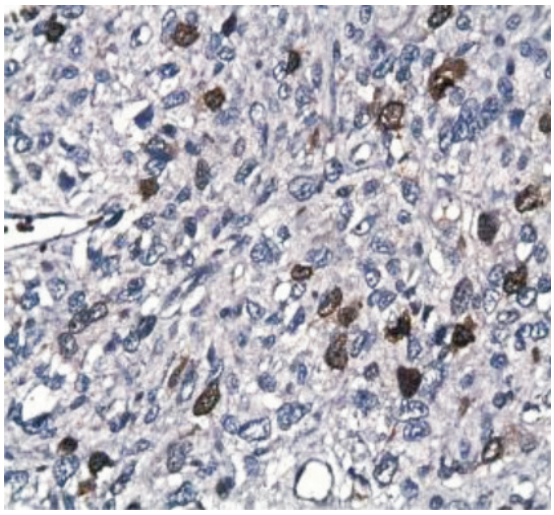


Рис. 3. Интенсивная бромдезоксиуридиновая метка в клетках лейомиосаркомы высокой степени злокачественности (G3), составляющая 17,4%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х400

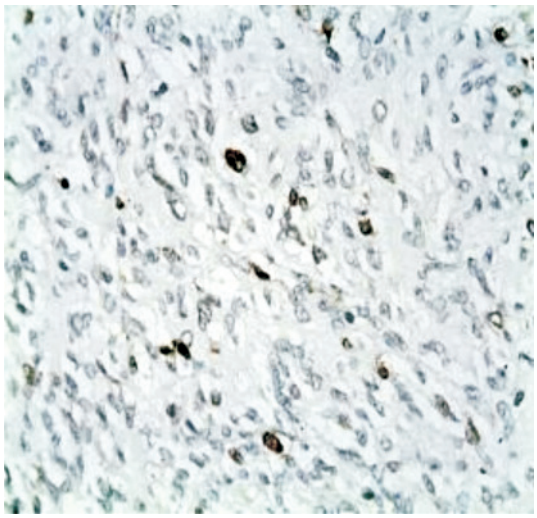


Рис. 4. Активность ТОРОIIα в клетках гладкомышечной опухоли с неясным злокачественным потенциалом – не превышает 5%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х400

Характерно, что уровень экспрессии ТОРОIIα клеток ЛМС также экспоненциально возрастал по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Так, в случае G1 уровень экспрессии белка был 11,6% ± 4,3, а при ЛМС G3 уровень экспрессии возрастал до 42,4% ± 8,7 (p = 0,0003; см. таблицу; рис. 5, 6).

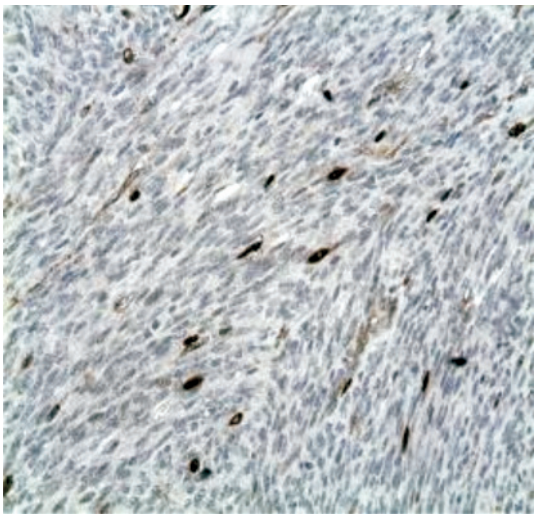


Рис. 5. Увеличение активности TOPOIIα в клетках лейомиосаркомы низкой степени злокачественности (G1) до 10,7%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х200

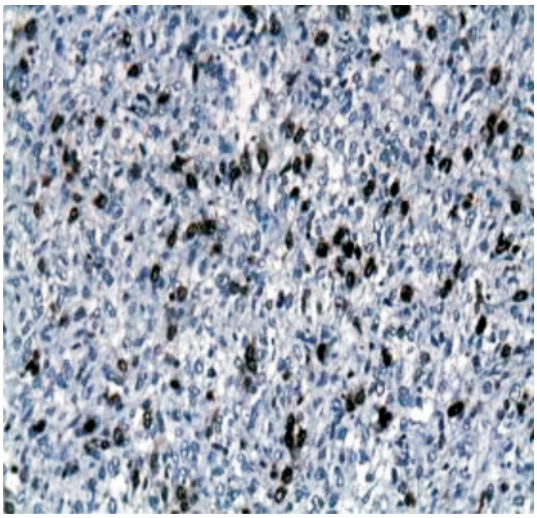


Рис. 6. Гиперэкспрессия TOPOIIα в клетках лейомиосаркомы высокой степени злокачественности (G3) до 42,4%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; х200

Возможно, что при увеличении опухолевой анаплазии (и соответственно злокачественности) возникает множество топологических затруднений при репликации и транскрипции ДНК (возможно мутированной), требующих все большей активности фермента для продолжения процессов клеточного деления.

Выводы

Таким образом, полученные данные позволяют говорить, что в гладких мышцах НМ и простых ЛМ клетки, находящиеся в S-фазе либо отсутствуют совсем, либо их количество крайне низко и не обнаруживается при помощи иммуногистохимического метода. Вместе с тем активность фермента – гиразы TOPOIIα – обнаруживалась на относительно низком уровне, что вероятно обусловлено практически полным отсутствием процессов репликации, рекомбинации, где активность белка наиболее выражена. В ЛМ клеточной и STUMP мы находили экспоненциальный рост количества клеток в S-фазе цикла с увеличением активности TOPOIIα. Наибольшее количество синтезирующих ДНК клеток с гиперактивностью фермента TOPOIIα мы находили в ЛМС, причем по мере увеличения степени злокачественности отмечали и рост метки изучаемых маркеров. Таким образом, мы отмечали практически экспоненциальный рост экспрессии BrdU и TOPOIIα в цепочке от НМ, ЛМ простой и клеточной до ЛМС различной степени злокачественности, и соответственно, увеличения клеток в S-фазе цикла, пролиферативной активности с нарастанием спутываний нити ДНК, требующих большей активности фермента TOPOIIα. Обобщая полученные данные, можно говорить, что использование иммуногистохимического способа оценки числа S-фракции клеток в гладких мышцах НМ, простой ЛМ, STUMP и ЛМС тела матки при помощи анти-бромдезоксиуридиновых антител может служить относительно простым и надежным способом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки и войти в «золотой стандарт» определения пролиферативной активности в качестве альтернативы радиоизотопному методу ^{3}H-тимидиновой метки. Определение активности фермента TOPOIIα может быть

использовано для определения степени химиорезистентности опухоли в комплексном лечении больных ЛМС тела матки.

Список литературы

1. Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus // J. nat. Canc. Inst. – 1986. – Vol. 76, №3. – P. 399–402.

2. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Клиническая онкогинекология // Руководство для врачей // под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – С. 178–220.

3. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas / J. Coindre, P. Terrier, L. Guillou, V. Doussal, F. Collin, D. Ranchere, X. Sastre, M. Vilain, F. Bonichon, B. Bui // Cancer. – 2001. – Vol. 19, № 10. – P. 1914–1926.

4. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience / L. Livi, F. Paiar, N. Shah, P. Blake, A. Villanucci, G. Amunni, R. Barca, I. Judson, N. Lodge, E. Meldolesi, G. Simontacchi, G. Piperno, A. Galardi, S. Scoccianti, G.P. Biti, C. Harmer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 57, №5. – P. 1366–1373.

5. Факторы прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки / И.Р. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, Ж.А. Завольская // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 3. – С. 23–31.

6. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma / R.R. Nordal, G.B. Kristinsen, J. Kaern, A.E. Stenwig, E.O. Pettersen, C.G. Trope // Acta oncol. – 1995. – Vol. 34. – P. 797–802.

7. Gratzner H.G. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication // Science. – 1982. – Vol. 218. – Issue 4571. – P. 474–475.

8. Harms G., van Goor H., Koudstaal J., de Ley L., Hardonk M.J. / Immunohistochemical demonstration of DNA-incorporated 5-bromodeoxyuridine in frozen and plastic embedded sections // Histochemistry. – 1986. – Vol.85, №2 – P. 139–143.

9. Harry V.N., Narayansingh G.V., Parkin D.E. Uterine leiomyosarcomas: a review of the diagnostic and therapeutic pitfalls // Obstet. and. Gynecol. – 2007. – №9. – P.88–94.

10. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study / J.H. Edmonson, J.A. Blessing, J.A. Cosin, D.S. Miller, D.E. Cohn, J. Rotmensch // Gynecol. Oncolog. – 2002. – Vol.85. – P. 507–510.

11. Osheroff N., Bjornsti M. DNA Topoisomerase Protocols. Volume II: Enzymology and Drugs. – Springer, 2001. – P. 352.

12. RNAi analysis reveals an unexpected role for topoisomerase II in chromosome arm congression to a metaphase plate / C. Chang, S. Goulding, W. Ernshawn, M. Carmena // J. Cell. Scien. – 2003. – Vol. 116 – P. 4715–4726.

13. Jarvinen T.H., Tanner M., Rantanen V., Barlund M., Borg A. Amplification and deletion of topoisomerase IIa associate with ErfB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 156. – P. 839–847.

14. Murphy K.J., Nielson K.R., Albertine K.H. Defining a Molecularly Normal Colon // Histochem. Cytochem. – 2001. – Vol.49, №5. – P. 667–668.

15. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Standards, Options, et Recommandations. Sarcomes des Tissus Mous et Ostéosarcomes, – Vol. 1, 1-st edition. Paris: Arnette Blackwell, 1995. – P. 6–113.

16. Antigen-Retrieval Procedure for Bromodeoxyuridine Immunolabeling with Concurrent Labeling of Nuclear DNA and Antigens Damaged by HCl Pretreatment / X. Tang, L. Fal. Douglas, X. Li, T. Lane, M.B. Luskin // J. of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27, №22. – P. 5837–5844.

17. Muskhelishvili L., Latendresse J.R., Kodell R.L., Henderson E.B. / Evaluation of Cell Proliferation in Rat Tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) Immunohistochemistry and In Situ Hybridization for Histone mRNA // J. Histochem. Cytochem. – 2003. – Vol.51, №12. – P. 1681–1688.

18. Influence of hemithyroidectomy on bromodeoxyuridine incorporation into DNA of rat thyroid follicular cells / A. Gesing, M. Karbovnik, E. Sewerinek, J. Jagiela, A. Lewinski // Endocr. regul. – 2001. – Vol. 35. – P. 25–30.

19. Quantitative fluorescence imaging approach for the study of polyploidization in hepatocytes / E. Lamas, D. Chassoux, J. Decaux, C. Brechot, P. Debey // J. histochem. and cytochem. – 2003. – Vol. 51, №3. – P. 319–330.

Рецензенты:

Талалаев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул;

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом. ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул.

THE GYRASES ACTIVITY (ON A LEVEL TOPOISOMERASE II) AND QUANTITY OF CAGES IN A S-PHASE OF A CELL-LIKE CYCLE (UNDER THE DATA BROMODEZOXYURIDINE (BRDU) LABEL) IN A LEIOMYOSARCOMA OF THE UTERI

[1]Avdalyan A.M. , [1]Bobrov I.P. , [2]Klimatchev V.V. , [1]Kruglova N.M., [1]Lazarev A.F.

[1]Altai branch of ROSC N.N. Blochin, RAMS, Barnaul,
e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;
[2]Altai medical university, Barnaul,
e-mail: pathology_agmu@mail.ru

The aim of the research is to determine the expression level of gyrase ferment Topoisomerase IIα (TOPOIIα) and proliferative activity based on the bromdeoxyuridine activity (Brdu) in case of uterine body leiomyosarcoma (UBL, 66 cases) as compared to unaltered myometrium (UM), tumor with unclear malignant potential (STUMP, 12 cases) and leiomyoma (LM, 46 cases). Immunohistochemical method for revelation of TOPOIIα and Brdu was utilized. The data obtained demonstrated that in UM and ordinary LM Brdu had not been revealed, and TOPOIIα ferment activity was low. At the same time the study revealed exponential increase in the ferment activity and cells in S-stage of the cycle from cellular LM to UBL. With increase in sarcoma malignity degree the growth of the markers under study was noted as well. Thus, it is possible to say that assessment of the number of S-fractions of cell and TOPOIIα activity in uterine body UM, LM, STUMP and UBL may serve as a relatively simple and reliable method for differential diagnostics of benign and malignant uterine body smooth muscle tumors, and ferment activity determination may be used for determination of the tumor chemoresistance level for complex treatment of patients with uterine body leiomyosarcoma.

Keywords: leiomyosarcoma uteri, STUMP, Topoisomerase IIα, BrdU

УДК 616.124.2+616.127-009.7-052-07

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Агмадова З.М.

ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала, e-mail: agmzar@mail.ru

Проведен анализ структурно-функциональных изменений левого желудочка и электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии по Браунвальду. С использованием эхокардиографии и суточного мониторирования ЭКГ обследованы 96 больных, рандомизированных на 4 группы. Изучаемые параметры оценивались не только самостоятельно, но и в сопоставлении групп воздействия (в лечение которых включали периндоприл, небиволол и симвастатин) с группами сравнения (терапия в условиях районных поликлиник). На основе изученных изменений определялось состояние систолической и диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, ремоделирование миокарда, электрическая нестабильность миокарда

Нестабильная стенокардия (НС) остается актуальной проблемой клинической кардиологии из-за высокого риска развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти как в период госпитализации, так и при дальнейшем наблюдении за больными [4, 7]. В то же время, благодаря совершенствованию методов лечения обострений ишемической болезни сердца (ИБС), все большее влияние на прогноз и качество жизни пациентов с НС приобретают процессы ишемического ремоделирования миокарда и формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8].

Повреждение части кардиомиоцитов провоцирует процессы склерозирования, гипертрофию оставшихся миоцитов с изменением их взаиморасположения, изменение объемов и массы миокарда [6]. Эти процессы во многом связаны с наличием зон хронической ишемии (гибернации) и зон риска ишемии.

Прекращение или резкое уменьшение коронарного кровотока приводит и к значительной электрической нестабильности миокарда, проявляющейся в нарушениях ритма и проводимости. С другой стороны, в проведенных исследованиях [5, 10] отмечена провоцирующая роль многих аритмий в развитии и особенно прогрессировании сердечной недостаточности.

По мнению S. Goldstein и соавт. [9], «треугольник риска» внезапной смерти состоит из ишемии миокарда, электрической нестабильности и дисфункции левого желудочка.

Учитывая то, что желудочковое ремоделирование (и структурно-функциональное, и электрическое) – это динамический, обратимый процесс [2, 3], большой практический интерес представляет исследование морфо-функциональных параметров левого желудочка, а также электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии (по Браунвальду).

Цель нашего исследования: изучение структурно-функциональных показателей левого желудочка, электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии (по Браунвальду).

Одновременно с этим – проведение лечения этих больных с обязательным включением периндоприла, небивололола, симвастатина и изучение влияния этих препаратов на структурно-функциональные показатели левого желудочка, а также на электрическую нестабильность миокарда.

Материал и методы

Обследованы 96 больных (52 мужчины и 44 женщины) с различными формами нестабильной стенокардии: 31 – впервые возникшая стенокардия, 35 – прогрессирующая стенокардия, 30 – стенокардия покоя. Средний возраст больных – 59,3 ± 2,3 года. Все больные находились на лечении в кардиологическом отделении Республиканской больницы № 2 г. Махачкалы, а в дальнейшем наблюдались в течение 1 года после перенесенного эпизода НС.

Критериями включения больных в исследование были: поступление в блок интенсивной терапии с НС, возникшей в течение 48 ч в форме:

а) стенокардии покоя (боль, развившаяся в покое или при минимальном усилии, длившаяся больше 5 мин, но меньше 30 мин);

б) стенокардии напряжения (при нагрузке, которая раньше не вызывала стенокардии);

в) учащения приступов стенокардии при наличии подтверждения на ЭКГ (депрессия сегмента ST больше 0,5 мм, но меньше 1 мм, т.е. недостаточный для диагноза острого инфаркта миокарда).

В исследование не включались больные, у которых в момент развития приступа имелись инфаркт миокарда в анамнезе; обструктивные заболевания легких; наличие органических поражений клапанов сердца; наличие признаков идиопатической кардиомиопатии; сахарный диабет; постоянная форма фибрилляции предсердий; анемия с уровнем гемоглобина менее 120 г/л.

Все больные были разделены на группы согласно классификации Braunwald (2000 г.) и методом рандомизации разграничены на группу воздействия (с применением терапии периндоприлом, небивололом и симвастатином) и группу сравнения (традиционно лечившиеся в районных поликлиниках). Таким образом, нами были сформированы 4 группы:

1-я группа – пациенты IB класса (по Braunwald – первичная, впервые возникшая и прогрессирующая стенокардия) группа воздействия;

2-я группа – пациенты IB класса (по Braunwald) группа сравнения;

3-я группа – пациенты IIB и IIIB классов (по Braunwald – первичная стенокардия покоя) группа воздействия;

4-я группа – пациенты IIB и IIIB классов (по Braunwald) группа сравнения.

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Применяемые средние дозировки препаратов: симвастатин 40 мг/сут (начальная – 10 мг/сут), небиволол 5 мг/сут (титрование от 1,25 мг/сут), периндоприл 5 мг/сут (титрование от 2 мг/сут). В исследовании не была достигнута средняя терапевтическая дозировка для периндоприла вследствие снижения уровня систолического АД у пациентов ниже 110 мм рт. ст. Больные 2-й и 4-й групп, традиционно лечившиеся в районных поликлиниках, представляли собой группы сравнения. Из анализа проводимого им лечения – терапия в группах сравнения в основном включала аспирин, нитраты, бета-блокаторы (метопролол и атенолол), ингибиторы АПФ (эналаприл и лизиноприл), участковыми врачами поликлиник не контролировался так тщательно, как в группах воздействия, регулярный прием препаратов.

Согласно протоколу исследования, у пациентов всех 4-х групп оценивались структурно-функциональные показатели левого желудочка (методом эхокардиографии и допплер-эхокардиографии), наличие потенциально злокачественных аритмий и эпизодов достоверной безболевой ишемии миокарда (суточное мониторирование ЭКГ) в начале наблюдения и через 1 год.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных

Клинические признаки	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Количество больных	32 (ВВС-15; ПС-17)	34 (ВВС-16; ПС-18)	15 (все – СП)	15 (все – СП)
Мужчины	17 (53,1 %)	18 (52,9 %)	8 (53,3 %)	9 (60,0 %)
Средний возраст, годы	54,6 ± 2,0	52,9 ± 3,1	62,7 ± 3,7	64,5 ± 2,6
Длительность ИБС, годы	5,3 ± 1,6	5,1 ± 1,8	8,6 ± 3,5	9,2 ± 4,8
Курение	10 (31,2 %)	12 (35,3 %)	5 (33,3 %)	4 (26,6 %)
Абдоминальное ожирение	8 (25,0 %)	6 (17,6 %)	3 (20,0 %)	2 (13,3 %)
ФВ ЛЖ, %	52,8 ± 0,9	55,3 ± 0,9	48,8 ± 1,3	49,7 ± 1,2
Сист. АД	128,5 ± 2,6	129,2 ± 3,1	138,4 ± 4,2	137,1 ± 3,7
ЧСС	75 ± 1,2	73 ± 1,4	81 ± 3,1	78 ± 2,7

Примечание: ВВС – впервые возникшая стенокардия; ПС – прогрессирующая стенокардия; СП – стенокардия покоя.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру для регистрации нарушений ритма и ишемической депрессии сегмента ST выполнялось с использованием системы Shiller (Швейцария). К потенциально злокачественным аритмиям (ПЗА) относили желудочковую экстрасистолию высоких градаций по классификации Лауна: одиночные, если их количество превышало 30 в час, политопные, парные и ранние экстрасистолы типа «R на T», а также эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Трансторакальную эхокардиографию производили с использованием аппарата Siemens Sonoline G50 (Германия). Определялись основные структурно-функциональные показатели левого желудочка: конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), относительная толщина стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), амплитуда пиков раннего и позднего диастолического наполнения (Е и А). Многие из этих показателей стандартизировались к антропометрическим данным (отношением к площади поверхности тела) пациента с выведением индекса.

В ходе исследования из наблюдения были исключены 9 человек: 3 – не явились на повторное обследование, а при последующих вызовах отказались от участия в исследовании; 2 – по причине смерти; у 4 – развился инфаркт миокарда. Оставшиеся 87 человек полностью прошли протоколы обследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Она включала расчет средних значений, стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манна–Уитни. При анализе зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона. При всех расчетах различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными исследуемыми параметрами у пациентов всех 4-х групп были конечно-диастолические и конечно-систолические

размеры, объемы и индексы к ним (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, ИКДО ЛЖ и КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, ИКСО ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), масса миокарда ЛЖ и индекс к ней (ММЛЖ, ИММЛЖ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ), миокардиальный стресс (МС), амплитуда пиков диастолического наполнения (пика Е и пика А).

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка, оцененная в ходе нашего исследования, наглядно представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ показателей пациентов 1-й и 2-й групп в течение 1 года наблюдения

Эхокардиографические параметры	Группы наблюдения			
	1 группа (начало наблюдения), $n = 32$	1 группа (через 1 год наблюдения)	2 группа (начало наблюдения), $n = 34$	2 группа (через 1 год наблюдения)
	1	2	3	4
Систолическое АД	128,5 ± 2,6	113,4 ± 2,1	129,2 ± 3,1	118,9 ± 2,5
ЧСС	75 ± 1,2	64 ± 1,4	73 ± 1,4	63 ± 1,3
ИММЛЖ, г/м^2	99,1 ± 1,6	97,8 ± 1,3	98,8 ± 1,7	99,6 ± 1,6
И КДО, мл/м^2	67,7 ± 0,7	65,8 ± 0,5*(1)	66,9 ± 0,6	66,3 ± 0,4
И КСО, мл/м^2	33,5 ± 0,3	30,1 ± 0,7*(1)	34,1 ± 0,6	33,9 ± 0,4
ФВ ЛЖ, %	52,8 ± 0,9	58,6 ± 0,7*(1)	55,3 ± 0,9	54,2 ± 0,6
ТМЖП, мм	10,2 ± 0,1	10,0 ± 0,1	10,3 ± 0,2	10,3 ± 0,2
ТЗСЛЖ, мм	9,6 ± 0,1	9,5 ± 0,1	9,8 ± 0,2	9,9 ± 0,2
ОТСЛЖ	0,45 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,43 ± 0,02
МС, дин/см^2	146,4 ± 4,1	134,1 ± 4,2*(1)	145,2 ± 4,8	165,3 ± 4,5*(3)
Пик Е, м/с	0,54 ± 0,02	0,60 ± 0,02*(1)	0,56 ± 0,02	0,55 ± 0,01
Пик А, м/с	0,51 ± 0,01	0,48 ± 0,01*(1)	0,48 ± 0,01	0,50 ± 0,02

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$), в скобках указано, по сравнению с каким столбцом.

У пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены различия в изменениях эхокардиографических показателей. Статистически значимым было небольшое снижение индексов КДО и КСО, увеличение ФВ и снижение МС (при одновременном значимом нарастании этого показателя у пациентов 2-й группы) – в группе больных, получавших периндоприл, небиволол и симвастатин (1-я группа). Там же замечено уменьшение ММЛЖ на грани достоверности.

У пациентов 1-й группы после одногодичного наблюдения выявлено и улучшение диастолической функции левого желудочка (в группе сравнения таких изменений не отмечено). Оно заключалось в трансформации типа диастолического наполнения левого желудочка у большей части пациентов: от замедленной релаксации (соотношения пикЕ/пикА < 1) к нормальному (пикЕ/пикА > 1).

У пациентов со стенокардией покоя (группа сравнения) в динамике отмечалось статистически значимое нарастание индекса массы миокарда левого желудочка и миокардиального стресса, была тенденция к увеличению индексов КДО и КСО. По дан-

ным разных авторов [6, 7], эти изменения можно отнести к прогностически неблагоприятным. Одновременно с этим у пациентов 3-й группы (получавших периндоприл, небиволол и симвастатин) наблюдались противоположные изменения: достоверное снижение индекса ММЛЖ, индексов КДО и КСО левого желудочка, МС. Наряду с этим отмечалась положительная динамика в виде увеличения ФВ ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ показателей пациентов 3-й и 4-й групп в течение 1 года наблюдения

Эхокардиографические параметры	Группы наблюдения			
	3-я группа (начало наблюдения), $n = 15$	3-я группа (через 1 год наблюдения)	4-я группа (начало наблюдения), $n = 15$	4-я группа (через 1 год наблюдения)
	1	2	3	4
Систолическое АД	138,4 ± 4,2	117,8 ± 3,6	137,1 ± 3,7	122,3 ± 2,9
ЧСС	81 ± 3,1	66 ± 2,8	78 ± 2,7	62 ± 3,2
ИММЛЖ, г/м^2	108,2 ± 2,4	103,2 ± 2,1*(1)	107,5 ± 2,6	112,9 ± 2,2*(3)
И КДО, мл/м^2	70,2 ± 0,6	68,4 ± 0,7*(1)	69,6 ± 0,5	71,3 ± 0,7
И КСО, мл/м^2	38,8 ± 0,8	35,2 ± 0,6*(1)	38,5 ± 0,8	38,9 ± 0,8
ФВ ЛЖ, %	48,8 ± 1,3	53,8 ± 1,8*(1)	49,7 ± 1,2	49,0 ± 1,5
ТМЖП, мм	11,3 ± 0,1	11,1 ± 0,1	11,0 ± 0,2	11,2 ± 0,2
ТЗСЛЖ, мм	9,9 ± 0,1	9,9 ± 0,2	9,7 ± 0,1	9,7 ± 0,1
ОТСЛЖ	0,40 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,02
МС, дин/см^2	180,2 ± 5,4	163,7 ± 3,5*(1)	181,4 ± 4,9	197,4 ± 3,9*(3)
Пик Е, м/с	0,58 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,57 ± 0,02	0,56 ± 0,03
Пик А, м/с	0,53 ± 0,01	0,48 ± 0,02*(1)	0,54 ± 0,01	0,54 ± 0,01

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$), в скобках указано, по сравнению с каким столбцом.

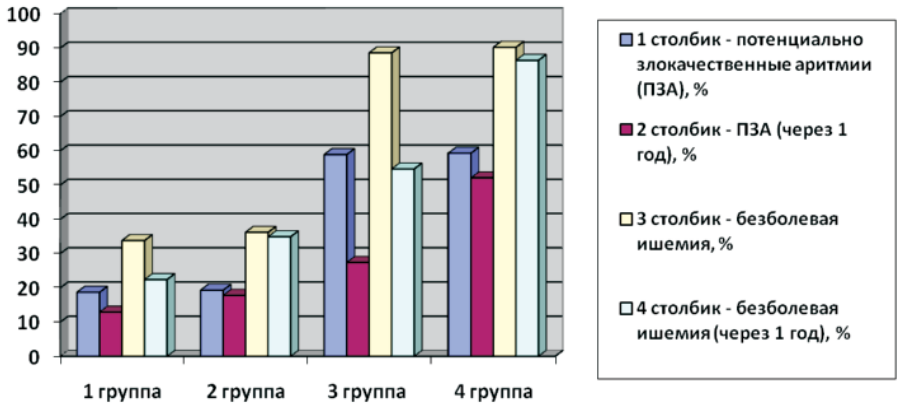
Следует отметить, что за все время наблюдения за пациентами со стенокардией покоя не было зарегистрировано значимых изменений диастолической функции левого желудочка. Только в 3-й группе произошло снижение величины пика А.

При анализе электрокардиографических данных основное внимание уделялось наличию и частоте потенциально злокачественных (опасных) аритмий (ПЗА): желудочковые экстрасистолии высоких градаций по классификации Lown-Wolf – одиночные, если их количество превышает 30 в час, политопные, парные, ранние экстрасистолы типа R на T, а также эпизоды желудочковой тахикардии.

Наглядное представление электрической функции сердца у пациентов групп вмешательства и сравнения мы представили в виде диаграммы (рисунок).

Обращает на себя внимание очень высокая частота встречаемости безболевой ишемии миокарда – 88,6 и 90,1% среди пациентов 3-й и 4-й групп соответственно. Потенциально злокачественные аритмии тоже значительно чаще встречались в этих двух группах нашего исследования.

Через 1 год проводимого лечения достоверно снизилась встречаемость и ПЗА, и безболевой ишемии миокарда в 1-й и 3-й группах.



Электрокардиографические характеристики больных в течение 1 года наблюдения

Всего за 1 год наблюдения из 96 больных, перенесших НС, умерло 2 человека (2,1%), кроме того – у 4-х пациентов развился инфаркт миокарда (табл. 4).

Таблица 4

Исходы в течение 1 года наблюдения у больных нестабильной стенокардией

Исходы	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 15)	4-я группа (n = 15)
Инфаркт миокарда	1 (3,1%)	-	1 (6,6%)	2 (13,3%)
Смерть	-	1 (2,9%)	-	1 (6,6%)

Наиболее высокая частота тяжелых исходов (смерть и ИМ) отмечалась в 3-й и 4-й группах; причем, если взять смерть и инфаркт миокарда за комбинированную конечную точку, то в 4-й группе частота неблагоприятных исходов была достоверно в три раза выше (20,0%) по сравнению с 3-й группой (6,6%). Причем развитие процессов эксцентрической гипертрофии миокарда (на что указывает увеличение ИММЛЖ при ОТСЛЖ < 0,45), сопровождающихся снижением ФВ ЛЖ, позволяет прогнозировать развитие и прогрессирование сердечной недостаточности у этой категории больных. Отмечена зависимость дилатации ЛЖ у больных НС с увеличением миокардиального стресса (обусловленного в первую очередь внутрижелудочковым давлением), который является весомым стимулом к дальнейшему ремоделированию сердца.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования у пациентов с различными формами нестабильной стенокардии выявлены изменения структурно-функциональных показателей миокарда: нарастание КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИММЛЖ, МС, снижение ФВ. Эти изменения сопровождались нарушением его систолической функции – снижением фракции выброса.

2. У большинства больных НС определялись эхокардиографические признаки увеличения массы миокарда ЛЖ, умеренной дилатации, диастолической дисфункции ЛЖ с нарушением типа его заполнения, вероятнее всего, обусловленные предшествующим эпизоду НС ишемическим ремоделированием ЛЖ.

3. В исследовании выявлена высокая частота встречаемости безболевой ишемии миокарда у больных IIB и IIIB классов нестабильной стенокардии по классификации Braunwald (стенокардия покоя). Отмечена прямая корреляция частоты эпизодов безболевой ишемии и потенциально злокачественных аритмий, что позволяет предположить ишемический патогенез последних

и дает основания отнести таких пациентов к категории очень высокого риска внезапной кардиальной смерти.

Список литературы

1. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Е. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – №15–16. – С. 622–626.

2. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. с соавт. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) // Кардиология. – 2002. – №10. – С. 88–94.

3. Голицин С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти // Сердце. – 2006. – №5:1(25):4. – С. 11.

4. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Антитромботическое лечение // Кардиология. – 2000. – №40. – С. 26.

5. Гуревич. М.А. Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (предикторы, методы коррекции) // Кардиология. – 2003. – №11. – С. 76–79.

6. Anversa P., Zhang X., Li P. et al. Ventricular remodeling in global ischemia // Cardioscience. – 1995. – №6. – P. 89–100.

7. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina) // J Am Coll Cardiol. – 2000. – №36. – P. 970–1062.

8. Fioranelli M., Piccoli M., Mileto G.M. et al. Modifications in cardiovascular functional parameters with aging // Minerva Cardioangiol. – 2001. – №49. – P. 169–178.

9. Goldstein S., Moerman E.J., Fujii S. et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor type-I in senescent fibroplasts from normal subjects and those with Werner syndrome // J. Cell Physiol. – 1994. – №161(3). – P. 571–579.

10. Myerburg R.J., Spooner P.M. Opportunities for sudden dearth prevention: direction for new clinical and basis research // Cardiovascular Research. – 2001. – №50(2). – P. 177–185.

Рецензенты:

Кудаев Магомед Тагирович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС, ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала;

Ахмедханов Сейпула Шапиевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала.

DYNAMICS OF STRUCTURALLY-FUNCTIONAL INDICATORS OF THE LEFT VENTRICLE AND ELECTRICAL INSTABILITY OF THE MYOCARDIUM AT PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF THE UNSTABLE ANGINA

Agmadova Z.M.

Dagestan state medical academy, Makhachkala,
e-mail: agmzar@mail.ru

he analysis of structurally-functional changes of the left ventricle and electrical instability of a myocardium at patients with various forms of unstable angina (Braunvald E.) is carried out. 96 patients randomized on 4 groups. They was examined with use echocardiography and daily monitoring of electrocardiogram. Studied parameters were estimated not only is independent, but also in comparison of groups of influence (in which treatment included perindopril, nebivolol and symvastatin) with comparison groups (therapy in the conditions of district ambulatories). On the basis of the studied changes the condition systolic and diastolic function of the left ventricle was defined.

Keywords: unstable angina, myocardial remodeling, myocardial electrical instability

УДК 614:364.444

К ВОПРОСУ О МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ АСПЕКТАХ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1]Башук В.В., [2]Ильницкий А.Н., [1]Совенко Г.Н., [1]Захарова И.С., [1]Киселевич М.М., [1]Позднякова Н.М., [1]Бессмертный Д.В.

[1]Белгородский государственный университет, Белгород, e-mail: bashuk@bsu.edu.ru,

[2]Новополоцкая центральная городская больница, Новополоцк, e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

По данным контролируемого исследования эффективности лечения и реабилитации в дневном стационаре пожилых больных с артериальной гипертензией, проведено научное обоснование роли стационарзамещающих технологий (дневной стационар) в обеспечении качества жизни пожилых больных с АГ как ведущей патологией пожилого возраста с позиций решения медико-социальных проблем.

Ключевые слова: медико-социальные проблемы, социально-значимая патология, пожилой возраст

Введение. Несмотря на более низкую, чем в странах Западной Европы, среднюю продолжительность жизни, доля пожилого сегмента общества в постсоветских странах все же неуклонно увеличивается. Это происходит во многом благодаря успехам здравоохранения, позволившим снизить смертность от инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, создать эффективные программы профилактики инфаркта мозга и инфаркта миокарда, скрининговые программы раннего выявления онкологической патологии. Происходит безусловный рост демографической нагрузки за счет высокой доли лиц пожилого и старческого возраста в популяции. Например, в России пятую часть населения составляют лица пенсионного возраста, около 3,2 миллиона граждан (11%) имеют возраст старше 80 лет. Не составляют исключение и страны СНГ, например, в столице Беларуси Минске каждый пятый житель является пенсионером по возрасту, и эта ситуация типична. Кроме всего прочего, отсутствуют перспективы изменения демографической картины. С учетом низкого уровня рождаемости и необеспечения нормальных темпов воспроизводства населения пожилые люди вскоре составят треть всего населения стран СНГ.

На современном этапе оптимизации медицинской помощи важное значение приобретает развитие таких технологий, конечной целью которых является обеспечение высокого качества жизни (КЖ) пожилых пациентов. Именно КЖ рассматривается как конечный интегральный показатель эффективности медицинской помощи, поскольку включает в себя не только показатели физической работоспособности, но и психического, социального благополучия. Особенно актуален этот подход в гериатрии, когда имеет место высокая степень зависимости пожилого человека от социальной среды, а эффективность взаимодействия пожилой пациент – среда определяется как его физическим, так и психическим состоянием [3, 5].

Если брать спектр патологии, лечение и реабилитация в условиях дневного стационара и стационара на дому при которой особенно востребованы в пожилом и старческом возрасте, то к ней следует отнести в первую очередь заболевания сердечно-со-

судистой системы. У пожилых наибольшей медико-социальной значимостью обладают артериальные гипертензии (АГ) [4].

Клинический опыт и данные многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что АГ часто сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и следующей соматической патологией: остеоартрозом, онкологическими заболеваниями, патологией зрения и др. Это объясняется наличием общих звеньев патогенеза. Например, факторы риска при АГ и остеоартрозе практически совпадают: возраст, пол, наследственность, ожирение, гормональный фон, гиподинамия, курение, стресс, сахарный диабет, атеросклероз, алкоголь. Высокая распространенность данных заболеваний в популяции, рост заболеваемости с возрастом, с одной стороны, и высокая частота АГ у того же возрастного контингента больных, с другой стороны, делают весьма актуальной проблему взаимодействия этих состояний. К тому же эти различные, на первый взгляд, нозологические единицы имеют много общего, могут усугублять течение друг друга, в равной степени ухудшая качество жизни пациентов и приводя к экономически невыгодным для больного и государства последствиям. Поэтому представляется целесообразным рассмотрение данных заболеваний как коморбидных состояний, при этом АГ отводится ведущая роль.

Цель исследования – научно обосновать роль стационарзамещающих технологий (дневной стационар) в обеспечении качества жизни пожилых больных с АГ как ведущей патологии пожилого возраста с позиций решения медико-социальных проблем.

Материал и методы

Проведено контролируемое исследование эффективности лечения и реабилитации в дневном стационаре 66 пожилых больных с АГ. Возраст пациентов составил от 60 до 74 лет (средний возраст – 65,8 $\pm$ 3,7 лет), в исследование вошли 30 мужчин и 36 женщин. Средняя продолжительность заболевания составила 15,2$\pm$2,6 лет. Эти пациенты составили опытную группу.

В контрольную группу вошли 53 пожилых больных с АГ, которые получали терапию без госпитализации в дневной стационар у участковых терапевтов. Возраст пациентов составил от 60 до 74 лет (средний возраст – 63,2 $\pm$ 3,9 года), среди них 26 мужчин и 27 женщин. Средняя продолжительность заболевания составила 13,8 $\pm$ 3,7 лет. Эти пациенты составили контрольную группу.

До начала мероприятий и после их окончания через 14 дней в обеих группах были определены показатели физической работоспособности (велоэргометрически). Проведено сравнение количества случаев и средней продолжительности одного случая ВН (для работающих пенсионеров) на протяжении 1 года до и после проведенных мероприятий.

Мероприятия в дневном стационаре, помимо традиционных антигипертензивных препаратов, включали в себя образовательные программы – занятия в «Школе больного артериальной гипертензией»; консультации психотерапевта и психолога; физическую реабилитацию, которая заключалась в занятиях на тредмиле, степпере, дозированной ходьбой.

Были рекомендованы велоэргометрические тренировки 3 раза в неделю по 30 минут в аэробном режиме с обучением выполнению в домашних условиях; проведена коррекция диеты с ограничением потребления соли, жидкости, увеличением потребления продуктов, богаты калием.

Назначались также физиотерапевтические мероприятия – воздействие на область почек с целью активации депрессорных систем регуляции артериального давления, воротниковой зоны для улучшения церебрального кровотока, достижения прямого антигипертензивного эффекта.

Особенностью лечения в дневном стационаре было то, что пациентам давались рекомендации к поведению в домашних условиях: проведению утренней гимнастики, упражнений в изометрическом режи-

ме. Допускалась длительная интенсивная ходьба, продолжительность дистанции в среднем составляла 4,5 км, продолжительность ходьбы – 45–50 минут; бег трусцой – в среднем 1,5 км в течение 15–16 минут. Частота занятий составляла 4–5 раз в неделю.

У всех пациентов для оценки КЖ проводили опрос по опроснику SF-36.

Результаты

Динамика состояния пожилых больных с АГ в опытной и контрольной группах представлена в таблице.

Динамика состояния пожилых больных с артериальной гипертензией при лечении в дневном стационаре

Показатель	Лечение у участкового терапевта		Лечение в дневном стационаре	
	до	после	до	после
Физическая работоспособность (кгм/мин)	651,2 ± 10,2	679,4 ± 9,7*	645,4 ± 13,4	710,6 ± 11,9*#
Количество случаев ВН	1,7 ± 0,3	1,3 ± 0,1*	1,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1*#
Средняя продолжительность одного случая (дни)	9,3 ± 1,1	9,4 ± 1,7	9,1 ± 1,2	5,9 ± 1,3*#

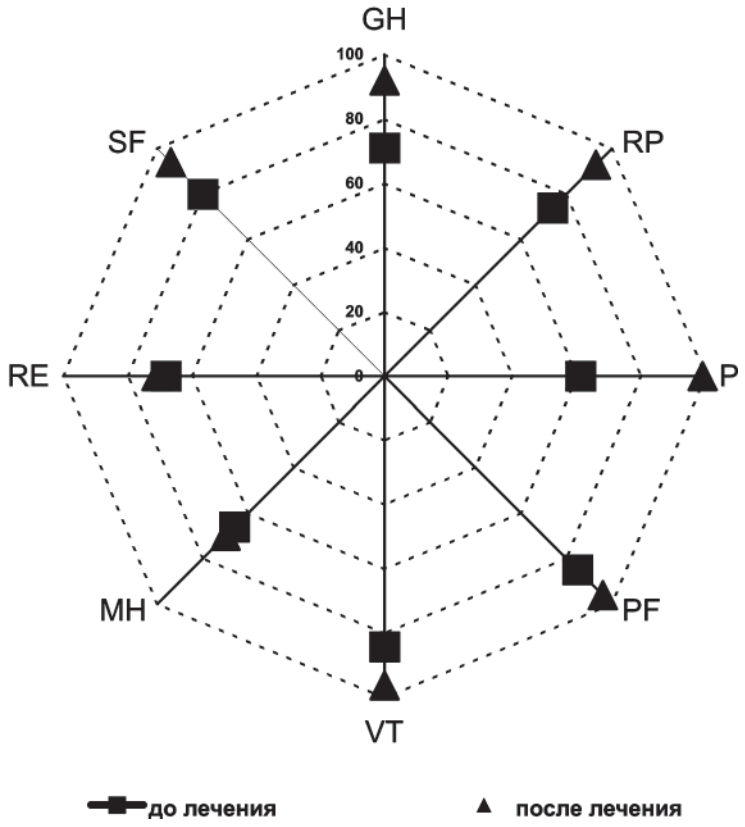
Примечания: * – $p < 0,05$ в динамике лечения;
– $p < 0,05$ между группами пациентов, лечившихся в дневном стационаре и у участкового терапевта.

Как видно из данных, представленных в таблице, в результате проводимых мероприятий, как в дневном стационаре, так и участковым терапевтом, имело место улучшение показателей ВН и физической работоспособности. Однако лечение в дневном стационаре способствовало достоверно большему приросту показателей физической работоспособности, а также улучшению медико-социальных показателей течения АГ в пожилом возрасте.

При АГ на фоне ухудшения течения заболевания до направления в дневной стационар имели место следующие закономерности динамики показателей КЖ (рисунок).

Отмечено снижение показателей по шкалам GH (общего здоровья) на 29,3 ± 2,9 балла, ролевого функционирования (RP) – на 26,5 ± 4,2 балла, боли (P) – на 39,4 ± 4,2 балла, физического функционирования (PF) – на 15,5 ± 3,1 баллов, жизнеспособности (VT) – на 16,9 ± 4,5 балла, психологического здоровья (MH) – на 34,9 ± 4,1 балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – на 32,1 ± 3,5 балла и социального функционирования (SF) – на 20,9 ± 2,3 балла.

После окончания лечения отмечалась стабилизация состояния, однако измененными оставались показатели по шкалам (MH) психологического здоровья и (RE) ролевого эмоционального функционирования. По остальным шкалам – GH (общего здоровья), ролевого функционирования (RP), боли (P), физического функционирования (PF), жизнеспособности (VT) и социального функционирования (SF) – наблюдалось достоверное улучшение ($p < 0,05$).



Динамика качества жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при лечении в дневном стационаре

Обсуждение

Старение является противоречивым процессом, так как на фоне регрессивных процессов перестройки – атрофии, деградации и пр. – развиваются прогрессивные тенденции формирования новых компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза стареющего организма, – механизмы витаукта, что, однако, полностью не компенсирует нарастающих явлений деградации. Следует отметить, что адаптационные возможности стареющего организма снижены, вероятность развития различных заболеваний выше. В связи с этим, особенно важна в случае развития заболеваний у пожилых и старых пациентов роль саногенетических механизмов, их стимуляция и поддержание [1].

Большое значение в активации компенсаторно-приспособительных механизмов имеют мероприятия физической реабилитации. Мероприятия физической реабилитации ориентированы на процессы, протекающие параллельно с повреждением, носящие защитно-компенсаторный характер и получившие название саногенетических.

В настоящее время саногенез рассматривается как динамичный комплекс защитно-приспособительных процессов, возникающих при воздействии на организм различных раздражителей, развивающийся на всем протяжении болезни (от состояния предболезни до выздоровления) и направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма. Учение о саногенезе является морфофункциональной основой медицинских мероприятий по профилактике инвалидности [2, 10].

Саногенез разделяется на первичный и вторичный. Первичный является адаптационным и характерен для здорового организма, который попадает в неблагоприятные условия, а также развивается при воздействии на него сильных повреждающих раз-

дражителей (травма, инфекция) и направлен на восстановление гомеостаза. Вторичный саногенез характерен для больных с хронической патологией и инвалидов. Он направлен на локализацию патологического процесса и компенсацию нарушенных функций [9].

Саногенез является многоуровневым и многоэтапным процессом. Он протекает на клеточном (например, апоптоз и регенерация клеточных популяций, замещение дефекта соединительной тканью), органном (викарные гипертрофии начальных стадий; формирование коллатерального кровообращения), организменном (перестройка эндокринных процессов при парциальном их выпадении), системном (применение технических средств реабилитации) уровнях [6].

Эти изменения развиваются в три этапа. Первый – на ранних стадиях хронического заболевания или в период предболезни при острой патологии активируются неспецифический иммунитет, компенсаторные реакции, разворачиваются защитные силы организма.

Второй: в период выраженных проявлений острого заболевания, обострения хронического происходит разворачивание восстановительных и компенсаторных процессов.

Третий: во время стабилизации течения хронической патологии имеют место закрепление компенсации, активация регенерации, реституция ослабленных функций, а при острой патологии – полное или неполное выздоровление.

К основным механизмам саногенеза относят компенсацию как тип адаптационных реакций организма на повреждение, выражающихся в том, что органы и системы, непосредственно не пострадавшие от действия повреждающего агента, берут на себя функцию поврежденных структур путем заместительной гиперфункции или качественно новой функцией; реституцию и ее разновидность – регенерацию – восстановление тех структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса; иммунитет [8, 9].

Таким образом, морфофункциональной основой воздействия на организм мероприятий физической реабилитации является саногенез. В этом заключается одно из их основных отличий от лечения, которое в основном направлено на этиопатогенез заболевания. Кроме того, лечение ориентировано преимущественно на организм пациента, взаимодействие микро- и макроорганизма, прерывание цепи патологических процессов. При профилактике подход более широкий. Он вытекает из учения о саногенезе. Для формирования функциональной системы, компенсирующей тот или иной дефект, в процессе реализации профилактических программ необходимо выполнение следующих принципов: сигнализация дефекта, мобилизация запасных компенсаторных механизмов, обратная афферентация, санкционирующая афферентация, формирование относительной неустойчивости скомпенсированной функции.

Следует особо подчеркнуть, что все эти принципы осуществимы лишь при активной позиции пациента, который должен сам участвовать в процессе выработки компенсаций для того, чтобы направить их в нужное русло, иначе компенсаторные процессы могут носить патологический характер. В этом еще одно отличие профилактики инвалидности от лечения, заключающееся в том, что профилактика – активный процесс, не возможный без участия самого больного, а лечение заключается в пассивном применении медикаментозных методов. По этой причине такое большое значение приобретает осуществление принципа партнерства врача и больного.

Выводы

1. АГ приводила к снижению функциональной активности пациентов, физической работоспособности, в конечном итоге – к снижению КЖ у пожилых людей.

2. Ведение пациентов с АГ в дневном стационаре было более эффективно по сравнению с традиционным наблюдением участковым терапевтом, поскольку способ-

ствовало достоверному увеличению КЖ, а также таких параметров, как физическая работоспособность, мобильность.

3. В результате лечения и реабилитации в дневном стационаре наблюдалась положительная динамика уровня КЖ, при этом в случае с АГ происходило улучшение общего здоровья, ролевого функционирования RP, физического функционирования, жизнеспособности и социального функционирования, а также уменьшение степени и силы головных болей.

4. Положительное воздействие стационарзамещающих технологий при ведении пожилых больных с АГ обусловлено положительным воздействием такого компонента технологий, как мероприятия физической реабилитации.

Список литературы

1. Григорьева В.Н., Белова А.Н., Густов А.В. Методология оценки эффективности реабилитации неврологических больных // Журнал неврологии и психиатрии.– 1997.– №12.– С. 95–99.

2. Чайковский В.М. Оптимизация деятельности поликлинических отделений реабилитации в условиях постарения населения Украины: автореф. дисс. … канд. мед. наук: 14.02.10 / Национальн. мед. ун–т им. А.А.Богомольца. – Киев, 1996.– 23 с.

3. Ades P.A., Pashkow F.J., Nestor J.R. Costevvectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction // J.Cardiopulm. Rehabil.– 1997.– №17(4).– P. 222–231.

4. Brennan A. Efficacy of cardiac rehabilitation. 1. A critique of the research // Br. J. Nurs.– 1997.– №6(12).– P. 697–702.

5. Carey R.G., Posavac E.I. Program evaluation of a physical medicine and rehabilitation unit: a new approach // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1978. – №59. – P. 330 – 337.

6. Clarke A.K. Effectiveness of rehabilitation in arthritis // Clin. Rehab.– 1991.– №1.– P. 51–62.

7. Rijken P.M., Dekker J. Clinical experience of rehabilitation therapists with chronic diseases: a quantitative approach // Clin.Rehabil. – 1998. – №12(2). – P. 143–150.

8. Roseler S., Schwartz F., Karoff M. Effektevaluation eines ambulanten nach–stationaren Rehabilitationsprogramms // Gesundheitswesen. – 1997. – №59(4). – P. 236–241.

9. Rosomoff H.L. Quality outcomes in rehabilitation // 12th World Congress IFPRM: book of abstracts.– Sydney, 1995.– P. 31.

10. Rukholm E., M.McGirr, Potts T. Measuring quality of life in cardiac rehabilitation clients // Int. J. Nurs.Stud. – 1998. – №35(4). – P. 210–216.

Рецензенты:

Кветной Игорь Моисеевич, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург;

Чеботарев Петр Андреевич, профессор кафедры медицинских знаний Полоцкого государственного университета Минобра Республики Беларусь, Новополоцк.

ON THE MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF GERONTOLOGY IN SOCIALLY SIGNIFICANT PATOLOGY ELDERLY

[1]Bashuk V.V., [2]Ilnitski A.N., [1]Sovenko G.N., [1]Zakharova I.S., [1]Kiselevich M.M., [1]Pozdnyakova N.M., [1]Bessmertniy D.V.

[1]Belgorod State University, Belgorod, e-mail: wrach73@mail.ru;
[2]Novopolotsk central city hospital, Novapoltsk,
e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

The scientific justification the role of technology hospitalization (a day hospital) to ensure the quality of life in elderly patients with hypertension as a leading pathology elderly from the standpoint of solving medico- social problems according to the controlled studies of the effectiveness of treatment and rehabilitation in a day hospital of elderly patients with an arterial hypertensia.

Keywords: medico- social problems, significant socio-pathology, advanced age

УДК 616.36-002

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

[1]Васильева Д.К., [2]Горячева Л.Г., [1]Котив М.Я., [1]Алексеева Л.А., [1]Бессонова Т.В.

[1] ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»,

[2] Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, e-mail: vassilieva.d@gmail.com

Проанализированы результаты клинико-лабораторного обследования 107 детей, больных хроническими гепатитами В и С. Изучены биохимические критерии эндогенной интоксикации при данных заболеваниях. Для определения схем лечения перед началом терапии проводился специальный тест с противовирусными препаратами. Установлена частота полной первичной (70,8%) и стабильной ремиссии (62,5%) при индивидуальном подборе противовирусных средств для лечения хронического гепатита С у детей.

Ключевые слова: хронический гепатит В, С, дети, эндогенная интоксикация, противовирусная терапия

Актуальность. Парентеральные вирусные гепатиты В и С во всем мире являются одной из актуальных медико-социальных проблем в связи с широкой распространенностью [6] и высокой частотой развития хронических форм инфекции [3, 6]. Клинические проявления хронических вирусных гепатитов (ХВГ), включая интоксикационный синдром, у детей слабо выражены [5]. Для диагностики эндотоксикоза возможно исследование спектральных характеристик веществ низкой и средней молекулярной массы крови (ВНСММ), определение их уровней и соотношения позволяет дать комплексную оценку метаболического статуса организма и стадии эндогенной интоксикации [1, 2]. Однако в детском возрасте такие работы не проводились. В течение последних 25 лет «Золотым стандартом» в лечении хронического гепатита С (ХГС) является терапия интерфероном-α (IFN-α), максимальная эффективность которой достигается при использовании пегилированных интерферонов-α в сочетании с синтетическими аналогами нуклеозидов. В то же время возрастные ограничения и значительные финансовые затраты снижают частоту их применения в детской практике. Кроме того, проведение противовирусной терапии (ПВТ) сопряжено с рядом побочных явлений, выраженность которых дозозависима. В настоящее время известен способ, позволяющий выбрать оптимальный препарат и его дозу для каждого больного индивидуально, основанный на определении тиол-дисульфидного соотношения в сыворотке крови. В детской практике изучение данной методики не проводилось. Все это диктует необходимость отработки у детей персонифицированного подхода к лечению ХВГ с целью увеличения эффективности терапии и снижения частоты побочных эффектов.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения ХГВ и С у детей и оценить возможность персонифицированного подбора ПВТ с целью повышения эффективности лечения.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 107 детей, в возрасте от 3 до 18 лет, больных ХГВ и С (ХГВ – 15 чел. – 14%, ХГС – 92 чел. – 86%). Этиология заболевания устанавливалась на основании выявления антигенов вирусов гепатита и специфических антител к ним в крови методом ИФА и обнаружению ДНК или РНК вирусов при помощи качественной или количествен-

ной реакции ПЦР. При оценке состояния детей учитывались жалобы, данные объективного осмотра. Наряду со стандартными биохимическими исследованиями изучены уровни ВНСММ в крови у 24 пациентов по методу М.Я. Малаховой (1995 г.) в модификации (Л.А. Алексеева, 2006 г.). Всем детям в динамике проводилось УЗИ брюшной полости на аппарате Siemens Sonoline G 60. Для определения степени фиброза печени 5 подросткам выполнена пункционная биопсия печени традиционным чрезкожным методом под контролем УЗИ и 39 детям проведена эластография с помощью аппарата «FibroScan». Использован индекс гистологической активности (ИГА), предложенный R.Knodell (1981), оценка степени фиброза проводилась с учетом шкалы METAVIR. Подбор индивидуальной ПВТ проводился 24 детям, исходя из изучения влияния различных доз противовирусных препаратов «in vitro» на величину тиолдисульфидного соотношения крови больных. Наиболее эффективной считалась та доза препарата, при инкубации с которой коэффициент SH/SS превышал контрольное значение [4]. Клинико-лабораторный мониторинг проводился через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев от начала лечения, с последующим контролем через 6-12 месяцев после окончания терапии.

Результаты и их обсуждение

При изучении сроков инфицирования выявлено, что среди наблюдаемых детей практически половина пациентов (44,8%) имела длительность заболевания более 10 лет. Характер течения инфекции был первично-хроническим, так как ни один ребенок не имел указаний на ранее перенесенный острый гепатит, и заболевание выявлялось, как правило, случайно. При анализе клинической картины было выявлено, что те минимальные проявления заболевания, которые имели место в 40,0% при ХГВ и 40,2% у больных с ХГС, носили астеновегетативный и диспептический характер и являлись проявлением интоксикационного синдрома, а у ряда больных были связаны с сопутствующей патологией, поскольку у 39,5% детей встречалось поражение желудочно-кишечного тракта. Изучение активности инфекции у больных ХГВ и С проводилось по наличию репликации вируса, уровню вирусной нагрузки, а также по степени выраженности синдрома цитолиза и изменению других биохимических показателей. Репликация вируса обнаружена у 90,2% больных ХГС и 80% пациентов с хронической HBV – инфекцией. Наиболее часто (41,7%) у лиц, инфицированных НС – вирусом, отмечен высокий уровень виремии (более 1млн МЕ/мл), средний (от 100 тыс. до 1 млн МЕ/мл) встречался у 37,5%, а низкую вирусную нагрузку (менее 100 тыс. МЕ/мл) имели 20,8% больных. Выявлено превалирование (57,9%) 1в генотипа вируса гепатита С, 3а генотип составил 33,7%, 1а – 2,4%, а сочетание нескольких генотипов: 1а + 1в, 1а + 2, 1в + 2, 1в + 3а имело место в 4,8% случаев. У одного ребенка в ходе исследования генотип установить не удалось. Преобладание 1в генотипа обусловлено специфичностью отобранной группы пациентов, так как в ней большое число составили дети, которым ранее была проведена ПВТ, но они имели либо ускользание ремиссии, либо не отвечали на лечение вовсе, а связь 1в генотипа вируса с низким ответом на ПВТ широко известна. Цитолитический синдром, как и клиническая симптоматика, у обследованных детей был выражен достаточно слабо – в основном регистрировалась минимальная (до 46,7%) и низкая (30,4%) биохимическая активность, а в 56,5% случаев у больных ХГС и 33,3% при ХГВ отмечались нормальные показатели печеночных ферментов.

Проведен анализ лабораторных показателей тяжести эндогенной интоксикации (определение ВНСММ в плазме и эритроцитах крови и их соотношения) и сопоставление обнаруженных изменений с длительностью и активностью патологического процесса. У всех обследованных больных выявлены лабораторные признаки эндо-

генной интоксикации в виде увеличения ВНСММ плазмы в 1,5 раза, а эритроцитов – в 1,2 раза по сравнению с нормой. Коэффициент распределения, характеризующий детоксикационные возможности системы крови, был также увеличен у детей с ХГВ и С в 1,2–2 раза. У больных с длительностью болезни свыше 10 лет зарегистрирован достоверно увеличенный уровень ВНСММ плазмы и К распределения, по сравнению с пациентами, у которых длительность болезни была менее 10 лет (табл. 1). Отмечена тенденция к нарастанию ВНСММ эритроцитов у больных со сроком заболевания от 1 года до 5 лет, возможно, это повышение на ранних стадиях болезни связано с компенсаторным увеличением сорбционной способности гликокаликса эритроцитов. При анализе спектральных характеристик ВНСММ крови в зависимости от биохимической активности процесса статистически достоверных различий не получено, но отмечена тенденция к увеличению ВНСММ плазмы и коэффициента распределения у детей, которые имели концентрацию АлАТ в 1,5–2,5 раза выше нормы.

Таблица 1

Уровень веществ низкой и средней молекулярной массы при хронических гепатитах В и С у детей с различной длительностью заболевания

Длительность заболевания	Количество обследованных больных (*n*)	Средние значения показателей эндогенной интоксикации (Xср. ± δ) у.е.		
		ВНСММ плазмы	ВНСММ эритроцитов	К распределения
1–5 лет	6	9,15 ± 0,41*	26,92 ± 2,06	0,35 ± 0,03*
5–10 лет	11	10,8 ± 0,63*	23,97 ± 0,89	0,45 ± 0,03
Более 10 лет	6	13,2 ± 0,61*	24,72 ± 2,14	0,54 ± 0,03*

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) между группами детей, больных ХГ более 10 лет, и с более коротким сроком инфицирования (1–5 и 5–10 лет).

Таким образом, выявление уровня ВНСММ плазмы выше 7,24 у.е., эритроцитов – выше 20,14 у.е. и К распределения крови более 0,35 у.е., у детей, больных ХГВ и С, в том числе с минимальными клиническими проявлениями заболевания и отсутствием биохимической активности, указывает на наличие эндогенной интоксикации и необходимость проведения патогенетической мембраностабилизирующей терапии.

Всем детям для оценки изменения размеров печени, ее структуры, состояния кровотока, а также степени выраженности соединительной ткани проводилось УЗИ брюшной полости. В 24,2% случаев отмечались лишь умеренная гепатомегалия и изменения со стороны желчного пузыря в виде деформации, уплотнения стенок и/или изменения размеров органа. УЗИ – признаков фиброза и портальной гипертензии у данной группы пациентов зарегистрировано не было. Анализ 5 пункционных биоптатов подростков с ХГВ и С, инфицированных в раннем возрасте, показал, что несмотря на длительность заболевания у них регистрировалась низкая или умеренная активность процесса (ИГА 3-7 баллов) с признаками фиброза F0-1. Принимая во внимание малое количество проведенных пункционных биопсий и то, что УЗИ исследование не может в полной мере отразить все морфологические нарушения печени, в частности степень фиброза, 13 больным с ХГВ и 26 – с ХГС была осуществлена непрямая эластография с использованием аппарата «FibroScan». Оценка степени фиброза проводилась с уче-

том шкалы METAVIR. Результаты данного исследования, средние показатели которого представлены в табл. 2, показали, что ни у одного больного не было зафиксировано наличия цирротических изменений. Хотя у одного пациента с ХГВ 17 лет, инфицированного в возрасте 1 года, имеющего нормальный уровень АлАТ (24,0 Ед/л), показатель (11,7 кПа) соответствовал F3. Зафиксирован фиброз 1-й степени еще у двух пациентов с ХГВ и у одного с ХГС. Уровень биохимической активности у данных больных был в пределах нормы, а длительность болезни составляла 14, 18 и 11 лет. Средний показатель эластографии всей обследуемой группы – 4,6 ± 0,2 кПа соответствовал рангу F0. Таким образом, по результатам непрямой эластографии у группы пациентов с ХГВ и ХГС со средней продолжительностью заболевания 10,1 ± 0,6 лет выявлены признаки фиброза печени у 10% больных. Это еще раз свидетельствует о низких темпах прогрессирования фиброза у лиц, инфицированных в раннем детстве.

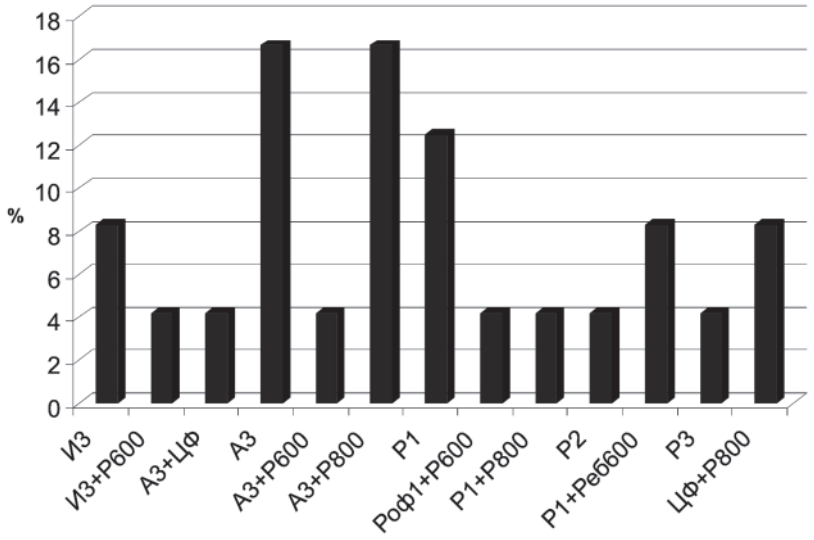
Таблица 2

Результаты эластографии детей, больных ХГВ и С

	Длительность болезни (в годах)	Уровень АлАТ (Ед/л)	Средний показатель эластографии (кПа)/ Стадия фиброза по METAVIR	Число больных с фиброзом (стадия фиброза по METAVIR)
ХГВ (n = 13)	10,0 ± 1,2	44,3 ± 9,7	5,3 ± 0,5/F0	2 (F1) 1 (F3)
ХГС (n = 26)	10,2 ± 0,8	54,9 ± 7,8	4,3 ± 0,1/F0	1 (F1)
Всего (n = 39)	10,1 ± 0,6	51,4 ± 6,1	4,6 ± 0,2/F0	4 – (F1, F3)

В ходе скрининга было отобрано 24 ребенка с ХГС в возрасте от 5 до 18 лет, которые на момент обследования нуждались в проведении ПВТ. До начала терапии всем пациентам «in vitro» проводилось тестирование крови с препаратами IFN-α в различных дозах и с комбинацией 2-х препаратов (сочетание различных IFN-α с Рибамидилом и/или Циклофероном). Для этого к венозной крови больного добавляли препараты в различных разведениях, инкубировали в термостате в течение 1 часа, после чего происходило гемолизирование эритроцитов. Далее как в контроле, так и при соединении лекарственных препаратов с помощью спектрофотометрии изучалось содержание SH-, SS-групп, а также соотношение SH/SS. При этом повышение данного соотношения по сравнению с контролем рассматривалось как положительный результат, а его понижение – как отрицательная реакция на препарат. Из тестируемых доз препаратов выбирали ту, при которой коэффициент SH/SS приближался к максимальным значениям. Таким образом, для каждого больного моделировалось 10 возможных вариантов терапии. Отмечена хорошая чувствительность к препаратам отечественного производства (79%), превышающая зарубежные препараты (54,02%), что является важным в экономическом плане для снижения затрат на терапию. Чувствительность к малым дозам IFN-α (1, 2 млн МЕ) оказалась сопоставимой со стандартными терапевтическими дозировками и была отмечена у 40,6% пациентов. Таким образом, для лечения

15 детей, больных ХГС, нами были использованы лекарственные средства отечественного производства: Интераль 3 млн МЕ (И3), Альтевир 3 млн МЕ (А3), индуктор эндогенного интерферона – Циклоферон (ЦФ). И у 9 человек ПВТ была проведена препаратом зарубежного производства – Роферон А в дозах 1, 2 и 3 млн МЕ (Р1, Р2, Р3). В составе комбинированной схемы лечения у 10 подростков применен синтетический аналог нуклеозидов – Рибамидил (Р600, Р800) и у 2 пациентов – Ребетол (Реб600) (рисунок). Кратность и способ введения противовирусных средств были стандартными: препараты IFN-α применялись подкожно (п/к) или внутримышечно (в/м), 3 раза в неделю, индуктор эндогенного интерферона – Циклоферон на начальных этапах лечения в/м, затем внутрь, также 3 раза в неделю и синтетический аналог нуклеозида – внутрь, ежедневно. Дозы и выбор препаратов осуществлялись исходя из результатов, полученных при проведении теста на чувствительность к противовирусным средствам у каждого конкретного пациента индивидуально.



Частота применения различных схем терапии у детей, больных ХГС

В результате исследования установлено, что при индивидуальном подборе противовирусных средств для лечения ХГС ранний вирусологический ответ (РВО) – нормализация уровня активности трансаминаз и/или исчезновение RNA HCV через 12 недель от начала терапии – составил 66,6%. Сохранение нормализации биохимического и вирусологического ответа к моменту окончания лечения, то есть полная первичная ремиссия (ППР) зарегистрирована у 70,8% пациентов. Неполная (биохимическая) первичная ремиссия зафиксирована у одного пациента**.** Частота полной стабильной ремиссии (ПСР) – сохранение биохимического и вирусологического ответа через 24 недели и более после окончания лечения составила 62,5% . Среди всех детей, у которых зафиксирована полная стабильная ремиссия, отмечался ранний вирусологический ответ, и регистрировалась полная первичная ремиссия. В то же время при наличии быстрого вирусологического ответа у всех пациентов была достигнута только полная первичная, но не полная стабильная ремиссия, так как у 2 детей, имевших авиремию через 4 недели от начала лечения, наблюдалось ускользание ремиссии через 3 месяца после прекращения курса лечения. Подтверждена зависимость эффективности ПВТ от генотипа HCV. Самый высокий процент ПСР был зарегистрирован при 3а генотипе виру-

са – 66,7%, тогда как при 1в генотипе он составил 58,3%. Немаловажным явилось и то, что в 40,6% случаев пациенты получали более низкие дозы препаратов по сравнению со стандартной схемой, и видимо именно в связи с этим отмечалось снижение частоты и длительности проявления побочных эффектов ПВТ в противовес общепринятым стандартам дозирования. Хотя гриппоподобный синдром и встречался в 90%, но его продолжительность не превышала 1–2 недель, тогда как при стандартных схемах эпизоды гипертермии нами отмечались до 3–4 недель. Лихорадка хорошо купировалась приемом жаропонижающих средств. Головные боли беспокоили в основном подростков и встречались в 16,6% случаев. Как и при стандартных схемах, достаточно часто отмечались артралгии – 20,8 %. Аллергическая реакция в виде экзантемы зафиксирована у 1 пациентки, получающей комбинированную схему лечения – А3 + Р800. Данные проявления не требовали отмены препаратов, и терапия была продолжена на фоне приема сорбентов и антигистаминных средств. Аллопеция и снижение веса встречались с одинаковой частотой – 8,3%. Других побочных эффектов, таких как цитопения, миалгии, широко встречающихся при обычных схемах дозирования, зарегистрировано не было. Таким образом, в ходе индивидуально подобранной ПВТ отклонений, требующих полного прекращения лечения, или редукции дозы препаратов и обострений сопутствующей хронической патологии отмечено не было.

Заключение

В ходе исследования установлено, что у детей, больных ХГВ и С, несмотря на высокую частоту репликации вируса (ХГВ – 80%, ХГС – 90,2%), заболевание характеризуется скудной клинической симптоматикой, минимальной биохимической активностью и медленно прогрессирующим характером течения. Доказана корреляция уровня эндогенной интоксикации с длительностью заболевания, что указывает на ее значение в патогенезе хронических вирусных гепатитов у детей. Учитывая, что изменения ВНСММ крови выявлены даже при отсутствии клинических симптомов интоксикации, рекомендовано включение данного исследования в алгоритм обследования больных ХГ для оценки степени эндогенной интоксикации и определения необходимости назначения коррекционной патогенетической терапии. Использование индивидуального способа подбора ПВТ у детей, больных ХГС, основанного на определении тиолсульфидного соотношения, позволило достичь частоты полной первичной и полной стабильной ремиссии до 70,8 и 62,5% соответственно и снизить регистрацию побочных эффектов в 2 раза.

Список литературы

1. Антонова Т.В., Алексеева Е.А., Кутманова А.З., Хасан-Ахуинова А.В. Значение среднемолекулярных пептидов в оценке синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях // Актуальные вопросы войско-морк. и клинической медицины. Сборник материалов научно-практическ. конф. – СПб., 1995. – С. 27–28.

2. Большакова Л.В. Значение среднемолекулярных пептидов в характеристике интоксикационного синдрома при вирусных гепатитах: автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 20 с.

3. Комиссаров С.Н. Сравнительная клинико-лабораторная и морфологическая характеристика хронических гепатитов С и В с учетом регенераторной способности печени: автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 21 с.

4. Патент РФ № 2150700, 10.06.2000.

5. Рейзис А.Р. Терапия и профилактика хронических гепатитов В и С у детей и подростков // Современные проблемы профилактической педиатрии: диагностика, лечение и профилактика хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей: Сб. – М., 2003. – С. 6–8.

6. Шахгильдян И.В., Михайлов М. И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – С. 384.

Рецензенты:

Романцов М.Г., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова и кафедры педиатрии СПбГМАПО, Санкт-Петербург;

Эсауленко Е.В., д.м.н., профессор, зав. отделением экспериментальной терапии хронических вирусных гепатитов ФГУ НИИ Гриппа МЗ и социального развития РФ, Санкт-Петербург.

THE METHOD OF OPTIMIZATION IN CHILD CHRONIC VIRAL HEPATITIS TREATMENT

[1]Vasilieva D.K., [2]Goryacheva L.G., [1]Kotiv M.Y., [1]Alekseeva L.A., [1]Bessonova T.V.

[1] Research Institute of Children Iinfection Disease,

[2] St. Petersburg Pediatric Medical Academy, St. Petersburg,

e-mail: vassilieva.d@gmail.com

The paper analyzes the results of clinical and laboratory examination of 107 children suffering from chronic hepatitis B and C. Biochemical criteria of endogenous intoxication are studied during these diseases. Specific blood test with antiviral preparation has been conducted before the treatment and individual therapy schemes have been assigned according to tests' results. Early and sustain virological response rates during individual antiviral treatment plan of children with chronic hepatitis C are 70,83 % and 62,5 % respectively.

Keywords: chronic hepatitis B, C, children, endogenous intoxication, antiviral treatment

УДК 618.39-079.7

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НЕЗРЕЛОСТИ ПЛАЦЕНТЫ НА ВАЛОВОМ МАТЕРИАЛЕ МЕДИЦИНСКИХ АБОРТОВ

[1]Гриневич В.Н., [1,2]Мальков П.Г., [2]Ларина Е.Б.

[1]ГУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» УЗ САО Москвы,
[2]ФГУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва,
e-mail: 27vn@mail.ru

Проведено морфологическое исследование материала 807 медицинских абортов, выполненных в первом триместре беременности. Удельный вес незрелости плаценты на валовом материале медицинских абортов составил 34,8 %, в том числе патологическая незрелость – 11,8 %, относительная незрелость – 23,0 %. Проведен анализ клинических данных 144 женщин, которым выполнен медицинский аборт в первом триместре беременности. Установлено, что частота самопроизвольного прерывания беременности у женщин с диагностированной незрелостью плаценты в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: беременность, медицинский аборт, незрелость плаценты

Введение. В первом триместре самопроизвольно прерывается 15–20 % всех желанных беременностей, и на протяжении многих лет частота данного осложнения не имеет тенденции к снижению [2, 3, 5]. В поисках причин высокого уровня репродуктивных потерь исследователи, в том числе, обращают свой взор на материал медицинских абортов, что позволяет оценить так называемый фоновый уровень различной патологии. На валовом материале медицинских абортов, выполненных в первом триместре беременности, было обнаружено, что частота эмбриопатий составляет 5,64 ± 0,30 %, а при исследовании спонтанных выкидышей – в 2–3 раза выше [4]. При морфологическом исследовании соскобов из полости матки по поводу неразвивающейся беременности в большинстве наблюдений выявляется незрелость плаценты [1, 2]. В то же время фоновый уровень незрелости плаценты, которая, наряду с эмбриопатиями, спонтанными выкидышами и замершей беременностью, отнесена к ранней эмбриоплацентарной недостаточности, ранее не оценивался.

Цель исследования: оценить удельный вес незрелости плаценты на валовом материале медицинских абортов, выполненных в первом триместре беременности, и определить значимость морфологической диагностики незрелости плаценты для оценки репродуктивной функции женщин.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на материале медицинских абортов, поступивших на гистологическое исследование в централизованную окружную лабораторию патоморфологии и цитологии ГУЗ Консультативно-диагностический центр №6 УЗ САО г. Москвы за 2005–2010 гг. Формирование первичной выборки осуществляли по архивным копиям направлений на гистологическое исследование. В качестве критериев отбора использовали:

1) направительный диагноз – медицинский аборт;

2) срок беременности – 5–10 недель после овуляции (рассчитывали на день выполнения медицинского аборта по первому

дню последнего менструального цикла минус две недели).

В результате отбора первичная выборка составила 807 наблюдений. Для оценки удельного веса незрелости плаценты все наблюдения первичной выборки разделяли на 3 группы в зависимости от морфологии формирующейся плаценты:

1-я группа (контрольная) – маточная беременность с плацентой, соответствующей сроку гестации;

2-я группа – маточная беременность с относительной незрелостью плаценты (вариант диссоциированного развития ворсинчатого дерева);

3-я группа – маточная беременность с патологической незрелостью плаценты (варианты мезенхимальных и эмбриональных ворсин).

Выборка для проведения клинико-морфологического анализа составила 144 наблюдения (по 48 последовательно отобранных наблюдений в каждой группе).

Для решения поставленных задач использовали комплекс методов, включая клинический анализ, морфологическое исследование и статистический анализ. При изучении медицинской документации учитывали возраст; дату последней менструации; дату выполнения медицинского аборта; акушерский анамнез (количество беременностей, родов, медицинских и самопроизвольных абортов, неразвивающихся беременностей); гинекологический анамнез (характеристика менструального цикла, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства); наличие экстрагенитальной патологии; результаты лабораторных и инструментальных исследований. Для проведения морфологического исследования материал медицинских абортов фиксировали 10%-м забуференным раствором формалина и после стандартной проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптическое исследование выполняли на исследовательском микроскопе Leica DM4000B. При статистической обработке результатов исследования вычисляли среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднего арифметического. Полученные данные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При морфологическом исследовании материала медицинских абортов в первичной выборке наблюдения с незрелостью плаценты составили 34,8%, в том числе с патологической незрелостью – 11,8%, с относительной незрелостью – 23,0% (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдений первичной выборки по группам

Группа	Количество наблюдений	
	абсолютное	относительное
1-я группа	526	65,2%
2-я группа	186	23,0%
3-я группа	95	11,8%
Всего:	807	100%

Важно подчеркнуть, что у выполнявших медицинский аборт женщин отсутствовали клинические признаки неблагополучия и отклонения в данных лабораторных и инструментальных исследований, т.е. патология формирующейся плаценты

имела бессимптомное течение и была диагностирована только при морфологическом исследовании.

Средний возраст женщин на момент выполнения медицинского аборта в 1-й группе составил 29,3 ± 7,3 лет, во 2-й группе – 28,7 ± 7,3 лет, в 3-й группе – 28,8 ± 6,6 лет. Таким образом, изучаемые группы имели сопоставимый по возрасту состав, что подтверждается отсутствием статистически достоверных различий между ними ($p > 0,05$).

По данным акушерского анамнеза прерываемая беременность была первой у 14 (9,7%) женщин, второй – у 24 (16,7%) женщин, третьей – у 29 (20,1%) женщин, четвертой и более – у 77 (53,5%) женщин (табл. 2). При этом среднее количество беременностей составило 3,9 ± 0,2, а различия между группами статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2

Количество беременностей у обследованных женщин, количество наблюдений (%)

Группа	Количество беременностей				Среднее количество беременностей ($M \pm m$)
	1-я	2-я	3-я	4-я и более	
1-я группа	6 (12,5%)	7 (14,6%)	8 (16,7%)	27 (56,2%)	4,0 ± 0,3
2-я группа	3 (6,2%)	8 (16,7%)	9 (18,8%)	28 (58,3%)	4,1 ± 0,3
3-я группа	5 (10,4%)	9 (18,8%)	12 (25,0%)	22 (45,8%)	3,6 ± 0,3
Всего:	14 (9,7%)	24 (16,7%)	29 (20,1%)	77 (53,5%)	3,9 ± 0,2

При анализе вариантов исхода предыдущих беременностей отмечено, что у 128 (88,9%) женщин хотя бы одна беременность закончилась родами; 90 (62,5%) женщин ранее выполняли медицинский аборт; у 46 (31,9%) женщин в анамнезе были случаи прерывания беременности по типу самопроизвольного аборта или неразвивающейся беременности (табл. 3).

Таблица 3

Варианты исхода предыдущих беременностей у обследованных женщин, количество наблюдений (%)

Группа	Исходы беременности		
	Роды	Медицинский аборт	Самопроизвольный аборт и НБ
1-я группа	41 (85,4%)	31 (64,6%)	11 (22,9%)
2-я группа	44 (91,7%)	31 (64,6%)	17 (35,4%)
3-я группа	43 (89,6%)	28 (58,3%)	18 (37,5%)
Всего:	128 (88,9%)	90 (62,5%)	46 (31,9%)

Как видно из приведенных данных, по количеству ранее рожавших и выполнявших медицинский аборт женщин изучаемые группы сопоставимы, а количество женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в анамнезе во 2-й и 3-й группе в 1,5 и 1,6 раза больше, чем в 1-й группе.

При оценке частоты наступления различных исходов предыдущих беременностей у обследованных женщин отмечено, что

196 (47,0%) беременностей закончились родами, 168 (40,3%) беременностей – медицинским абортом, а 53 (12,7%) беременности – прерыванием по типу самопроизвольного аборта или неразвивающейся беременности (табл. 4). При этом частота самопроизвольного прерывания беременности во 2-й и 3-й группе в 1,8 раза выше, чем в 1-й группе.

Таблица 4

Частота наступления различных исходов предыдущих беременностей у обследованных женщин, количество наблюдений (%)

Группа	Исходы беременности			Всего:
	Роды	Медицинский аборт	Самопроизвольный аборт и НБ	
1-я группа	65 (45,4%)	66 (46,2%)	12 (8,4%)	143 (100%)
2-я группа	66 (44,6%)	60 (40,5%)	22 (14,9%)	148 (100%)
3-я группа	65 (51,6%)	42 (33,3%)	19 (15,1%)	126 (100%)
Всего:	196 (47,0%)	168 (40,3%)	53 (12,7%)	417 (100%)

Как показало проведенное исследование, незрелость плаценты в первом триместре составляет весомую долю нераспознанных патологических процессов при общем числе развивающихся беременностей. На валовом материале медицинских абортов она выявляется в 34,8% случаев, в том числе относительная незрелость – 23,0%, патологическая незрелость – 11,8%. Данная патология зачастую остается нераспознанной, поскольку в ранние сроки беременности еще не имеет клинических проявлений. При этом частота самопроизвольного прерывания беременности у женщин с диагностированной незрелостью плаценты в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе. Таким образом, рассматриваемая патология вносит свой вклад в поддержание репродуктивных потерь на стабильно высоком уровне.

Заключение

Морфологическое исследование материала всех выполняемых в первом триместре медицинских абортов важно как для осуществления мониторинга фонового уровня различной патологии, так и для оценки репродуктивного здоровья женщин. Полученные данные о повышенном риске самопроизвольного прерывания беременности у женщин диагностированной незрелостью плаценты следует учитывать в практической деятельности врачей-патологоанатомов при описании материала медицинских абортов, а также в практической деятельности акушеров-гинекологов при планировании, подготовке и ведении последующих беременностей.

Список литературы

1. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. – М., 1999.

2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность: Руководство. – М., 2009.

3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М., 2005.

4. Тератология человека / под ред. Г.И. Лазюка. – М., 1991.

5. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М., 2004.

Рецензенты:

Франк Георгий Авраамович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель отделения патологической анатомии Московского научно-исследовательского онко-

логического института им. П.А. Герцена Росздрава, Москва;

Андреева Юлия Юрьевна, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Росздрава, Москва.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF IMMATURITY OF THE PLACENTA ON THE TOTAL MATERIAL OF MEDICAL ABORTIONS

[1]Grinevich V.N., [1,2]Malkov P.G., [2]Larina E.B.

[1]Consulting Diagnostic Center Six, Health Care Administration, North Administrative District of Moscow;
[2]M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow,
e-mail: 27vn@mail.ru,

Morphological study of a material of 807 medical abortions executed in the first trimester of pregnancy is conducted. Frequency of revealing of immaturity of a placenta on a total material of medical abortions has made 34,8 %, including pathological immaturity – 11,8 %, relative immaturity – 23,0 %. The analysis of the clinical given 144 women with the medical abortion executed in the first trimester of pregnancy is carried out. It is established that frequency of spontaneous interruption of pregnancy at women with the diagnosed immaturity of a placenta in 1,8 times above, than in control group.

Keywords: pregnancy, medical abortion, immaturity of a placenta

УДК 615.38:612.11 – 07]:612.017.1

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЁ КОМПОНЕНТОВ

Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В.

ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru

Исследован уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α, ИНФ-α) в сыворотке крови доноров с использованием метода иммуноферментного анализа. Определены средние значения показателей и диапазон их колебаний. Установлена частота выявления показателей, превышающих верхнюю границу нормы, указанной в инструкциях производителей соответствующих реагентов. Данные, полученные при обследовании практически здоровых жителей региона, могут быть использованы в качестве референтных при интерпретации результатов аналогичных анализов у больных.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, сыворотка крови, доноры первичные и активные

Цитокины относятся к группе регуляторных пептидов, осуществляющих формирование и регуляцию защитных реакций организма. Они участвуют во всех этапах иммунного ответа, обеспечивая межклеточные взаимодействия. Биологический эффект цитокинов универсален при действии различных патогенных факторов. Для оценки цитокинового статуса индивида исследуют спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов клетками крови, а также их уровень в сыворотке или плазме, который отражает текущее состояние иммунной системы. В настоящее время определение цитокинов достаточно широко используется в клинической практике, поскольку их количественные характеристики и соотношения между собой, как правило, отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания и позволяют судить об эффективности проводимого лечения. Однако при этом необходимо четко знать «референтные» уровни цитокинов, свойственные здоровым людям. Эти показатели могут выходить за пределы значений, которые указываются в инструкциях производителей наборов реагентов, предназначенных для количественного определения цитокинов в биологических жидкостях человека и культуральных средах. Кроме того, как справедливо отмечается в некоторых работах, опубликованные данные о количественном содержании цитокинов в сыворотке и плазме крови как здоровых, так и больных людей очень противоречивы, что может быть обусловлено среди других причин использованием исследователями наборов разных фирм [9].

Среди многочисленного семейства цитокинов выделяют цитокины с провоспалительным действием. При контакте иммунокомпетентных клеток с бактериальными, вирусными, паразитарными и другими агентами, вызывающими воспаление, провоспалительные цитокины активируют гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, способствуют развитию широкого спектра других биологических эффектов. Иначе говоря, они играют важную роль в развитии как врожденного, так и приобретенного иммунитета против различных инфекционных агентов. Следовательно, исследование провоспалительных цитокинов может дать весьма полезную информацию при диагностике и мониторинге инфекционно-воспалительных заболева-

ний. Это дало основание предположить возможность использования определения концентрации некоторых провоспалительных цитокинов при оценке качества донорской крови [8]. Удалось установить связь концентрации интерлейкина 1β (ИЛ-1β) с наличием у доноров антител к вирусу гепатита С, однако было сделано заключение о преждевременности использования ИЛ-1β как суррогатного маркера качества донорской крови. Между тем необходимо иметь в виду, что повышенное содержание провоспалительных цитокинов в гемокомпонентах может быть причиной фебрильных посттрансфузионных реакций у реципиентов.

Цель настоящей работы заключалась в определении уровня некоторых провоспалительных цитокинов у доноров для установления их нормативных значений у практически здорового населения региона и выявления возможной связи с медицинскими отводами от донаций.

Материал и методы исследования

Исследовали образцы сывороток крови доноров в возрасте от 18 до 59 лет, прошедших медицинское освидетельствование с соблюдением регламентированных требований [7] и допущенных к донациям. Концентрацию цитокинов определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» в диапазоне концентраций: для ИЛ-1β 5-250 пг/мл, ФНО-α 0-250 пг/мл, ИЛ-6 5,6-300 пг/мл, ИЛ-18 0-1000 пг/мл, ИНФ-α 0-500 пг/мл. Кровь для анализов брали в утренние часы (с 8 до 10 часов). Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica».

Результаты и обсуждение

Уровень ИЛ-1β, который является ключевым провоспалительным цитокином, исследован у 107 доноров. Его содержание варьировалось от 0 до 78 пг/мл, при этом у 92,5% обследованных не превышало 11,0 пг/мл, указанных как верхний предел значений (0–11 пг/мл), определенных у здоровых людей производителями реагентов [2]. У 7,5% доноров концентрация ИЛ-1β составляла 12,5–78,0 пг/мл, то есть превышала пределы нормативных показателей. Средний уровень ИЛ-1β равнялся 3,6 ± 1,01 пг/мл, что существенно выше приведенного в инструкции (1,6 пг/мл). У 55 % доноров цитокин в крови не был выявлен.

Фактор некроза опухолей (ФНО-α) – плеотропный провоспалительный цитокин, по своей биологической активности близкий к ИЛ-1β, исследован у 274 человек. Как видно из данных, представленных в табл. 1, его уровень варьировал от 0 до 12 пг/мл, составив в среднем 1,2 ± 0,13 пг/мл (в инструкции 0,5 пг/мл) [6] и превышсив диапазон нормы у 7,4% доноров. У остальных обследованных он варьировал от 0 до 5,5 пг/мл.

Таблица 1

Уровни цитокинов в сыворотке крови в общей группе обследованных доноров

Цитокины	Число обследованных	Среднее значение, пг/мл	Диапазон, пг/мл	Частота повышенных значений, %
ИЛ-1β	107	3,6 ± 1,01	0–78	7,5
ФНО-α	278	1,2 ± 0,13	0–12	7,4
ИЛ-6	104	4,7 ± 0,84	0–70	3,5
ИЛ-18	203	267,1 ± 14,63	75–1000	7,2
ИНФ-α	152	4,8 ± 0,96	0–86	19,7

Примечание: к повышенным относили показатели, превышающие верхние значения у здоровых людей, указанные в инструкциях к соответствующим наборам реагентов.

Концентрация ИЛ-6, регулирующего острофазный ответ, воспаление и другие механизмы иммунного ответа, превысила верхнее значение у здоровых, указанное в инструкции (0–10 пг/мл; *M* = 2,0 пг/мл) [3], у 3,5 % из 104 обследованных нами доноров (предел колебаний от 0 до 20,0 пг/мл, *M* = 4,7 ± 0,84 пг/мл); соответственно у 96,5 % его значения равнялись 0–10,0 пг/мл.

Интерлейкин-18, относящийся к семейству ИЛ-1, определили в 203 образцах сыворотки крови. Согласно инструкции по применению [4], его содержание у здоровых составляет: *M* = 370 пг/мл; диапазон 104–650 пг/мл. Его повышенный уровень (> 650 пг/мл) обнаружен нами у 7,2 % доноров, среднее значение – 267,1 ± 14,63, у 93 % – варьирует от 75 до 650 пг/мл.

Содержание еще одного провоспалительного цитокина, а именно, интерферона-альфа (ИНФ-α), играющего ключевую роль в противовирусной защите организма, оказалось повышенным (> 5 пг/мл) у 19,7 % из 152 обследованных доноров; оно колебалось в пределах 0–86 пг/мл, у 80,3 % – в пределах 0–5 пг/мл, в среднем составив 4,8 ± 0,96 пг/мл. Соответственно в инструкции по применению: *M* = 0 пг/мл, диапазон колебаний 0–5 пг/мл [5].

Лишь у 4,5 % обследованных выявлено повышение двух видов определявшихся цитокинов, из них ИНФ-α и ИЛ-18 – у 2,7 %, ИНФ-α и ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α у 0,6 % доноров для каждого сочетания.

Провели сравнение результатов исследования цитокинов у первичных доноров и активных доноров с числом донаций гемокомпонентов от 40 до 266 (табл. 2). Средний возраст первичных доноров составил 30,6 лет, активных – 45,2. Следует отметить, что сыворотки исследовались с одними и теми же наборами реагентов, в одной и той же постановке анализа.

Таблица 2

Уровни цитокинов в сыворотке крови первичных и активных доноров

Цитокины	Первичные доноры				Активные доноры			
	Число обследованных	M ± m, (пг/мл)	Диапазон (пг/мл)	Частота повышения, %	Число обследованных	M ± m, (пг/мл)	Диапазон (пг/мл)	Частота повышения, %
ИЛ-1β	46	7,5 ± 2,23**	0–78	17,4**	61	0,6 ± 0,18**	0–7	0,0**
ФНО-α	122	0,8 ± 0,18*	0–12	4,0	156	1,4 ± 0,19*	0–8,4	9,6
ИЛ-6	18	12,5 ± 4,02**	0–70	47,4**	86	3,1 ± 0,41**	0–10	3,5**
ИЛ-18	86	416,2 ± 26,01**	110–1000	17,1**	117	157,4 ± 6,18**	75–320	0,0**
ИНФ-α	114	5,4 ± 1,17	0–86	21,1	38	2,8 ± 1,53	0–51	13,2

Примечание: различия достоверны при * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Как видно из представленных данных, средние значения концентрации цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и частота их повышения у первичных доноров существенно превышали таковые показатели у активных доноров, за исключением уровня ИНФ-α, который оказался практически одинаковым у тех и других ($p > 0,05$). Это может служить косвенным подтверждением существующего мнения о том, что первичные доноры относятся к группе повышенного риска в отношении наличия у них какой-либо патологии, в том числе воспалительного генеза, по сравнению с активными донорами, проходящими регулярное медицинское обследование перед донацией [1]. Высокая

частота выявления повышенной концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 среди первичных доноров, возможно, объясняется влиянием психоэмоционального стресса на первую донацию у этих лиц. Среднее значение ФНО-α у активных доноров несколько выше в сравнении с первичными.

При анализе причин медицинских отводов во время последующих визитов в донорский пункт установили, что у 2 человек с повышенным содержанием ИНФ-α выявлен HbsAg и повышение активности АЛТ, у 1 – диагностирован вирусный гепатит С; 3 донора с повышенной концентрацией ФНО-α отведены вследствие увеличения уровня билирубина; язвенная болезнь желудка диагностирована у 2 человек с повышенным содержанием ИЛ-6 и ИЛ-18; сифилис – у мужчины с повышением уровня ИЛ-1β и ИЛ-6, HbsAg обнаружен у донора с высокой концентрацией в сыворотке ИЛ-18. Однако достоверной корреляции между частотой медицинских отводов и увеличением уровня исследованных цитокинов установить не удалось. Тем не менее следует признать оправданным мнение некоторых авторов о целесообразности исследования уровня провоспалительных цитокинов, в частности, у доноров с выявленным лейкоцитозом [10].

Выводы

Определены уровни провоспалительных цитокинов, свойственные большинству обследованных здоровых людей – жителей региона.

У части доноров крови и её компонентов уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отличается от референтных величин, приводимых в инструкциях к наборам реагентов.

Повышенные значения провоспалительных цитокинов существенно чаще выявляются у первичных доноров; их определение целесообразно включать в комплекс углубленного обследования доноров с временными медицинскими отводами (повышение уровня АЛТ, билирубина, сомнительные результаты тестов на гемотрансмиссивные инфекции).

Список литературы

1. Дашкова Н.Г. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий // Вестник службы крови России. – 2006. – №3. – С. 12–16.

2. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-1 бета // ЗАО «Вектор-Бест». – Новосибирск, 15.10.08. – 23 с.

3. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 (ИЛ-6) в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». – Новосибирск, 20.05.08. – 23 с.

4. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-18 (ИЛ-18) // ЗАО «Вектор-Бест». – Новосибирск, 30.09.08. – 24 с.

5. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого альфа-интерферона в биологических жидкостях человека и культуральных средах // ЗАО «Вектор-Бест». – Новосибирск, 30.05.08. – 22 с.

6. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа // ЗАО «Вектор-Бест». – Новосибирск, 30.09.08. – 22 с.

7. Приказ МЗ РФ №364 от 14.09.2001 г. «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» (в ред. Приказов МЗСР РФ №175н от 16.04.2008 г. и №261н от 06.06.2008 г.).

8. Терских В.А. Возможности оптимизации использования иммунологических тестов в оценке качества донорской крови: автореф. дис. канд. мед. наук. – Челябинск, 2003. – 20 с.

9. Тугуз А.Р. Исследование соотношений основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // Иммунология. – 2003. – №3. – С. 184–185.

10. Razavi N.L. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects // Metabolism. – 2009. – Vol. 58, №4. – P. 443–448.

Рецензенты:

Бубнова Л.Н., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии ФГУ РНИИ ГТ ФМБА России, Санкт-Петербург;

Петров Борис Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами истории медицины и медицинской информатики, ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному здравоохранению и социальному развитию», Киров.

CYTOKINE STATUS OF THE DONORS OF BLOOD AND ITS COMPONENTS

Zaitseva G. A., Vershinia O.A., Matrokhina O. I., Senkina E. A., Karpova M.V.

FGI «Kirov Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA of Russia», Kirov, e-mail:ip-gem@medstat.kirov.ru

The level of anti-iflammatory cytokines is investigated (Interleukin-1β, Interleukin-6, Interleukin-18, TNF-α, Interferon-α) in the donors' blood serum with the help of enzyme immunodetection method. Average indices and the range of there variations are determined. The frequency of indices exceeding the upper limit of the norm shown in the specifications of corresponding reagent suppliers is defined. Data obtained while examining practically healthy citizens of the region can be used as referent when interpreting results of similar analysis of the sick.

Keywords: anti-iflammatory cytokines, blood serum, primary and active donors

УДК 615.012.1:547.785.51./792.1:616.151.5-085.273-092.4

ПОИСК АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Клен Е.Э., Макарова Н.Н., Халиуллин Ф.А.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Исследована антиагрегационная и антикоагуляционная активность 8 впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных. Установлено различное влияние данных соединений на систему гемостаза. Найдены активные соединения, что доказывает перспективность дальнейших исследований среди производных данных рядов.

Ключевые слова: тромбоциты, антиагрегационная активность, дезагрегационная активность, антикоагуляционная активность, азотсодержащие гетероциклические производные

Нарушения системы гемостаза занимают важное место в общей патологии человека. Это определяется высокой частотой, разнообразием и потенциально высокой опасностью тромбогеморрагических заболеваний и синдромов. Изменения гемостаза являются существенным звеном патогенеза многих состояний [1], зачастую замыкают порочный круг, усугубляющий течение и исход основной болезни. По данным [7], именно тромбоз в различных его проявлениях занимает второе место среди непосредственных причин смертности и летальности онкологических больных.

В этой связи, весьма актуален поиск новых средств, способных в лечебных и профилактических целях корректировать систему гемостаза. С одной стороны, это обусловлено повсеместным ростом заболеваемости, с другой – недостаточной эффективностью или высокой токсичностью применяемых в настоящее время препаратов.

Цель: оценить влияние на сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза 8 производных ксантина, триазола, тиетана и бензимидазола, впервые синтезированных на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета [2, 3].

Методы исследования

Исследование влияния на функциональную активность тромбоцитов проводили in vitro по методу Born на агрегометре «Thromlite-1006A» на донорской крови человека [6]. Метод основан на регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы до и после введения индуктора агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл, производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул (рис. 1а). Определение активности исследуемых производных проводили в концентрации 2×10^{-3} М/л. При анализе агрегатограмм обращали внимание на спонтанную агрегацию тромбоцитов, вызванную введением исследуемого вещества в плазму, рассчитывали степень подавления или усиления агрегации под действием данных производных, изучали дезагрегационный эффект соединений [4].

Исследование антикоагуляционной активности проводили in vitro стандартными

коагуляционными методами на турбометрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 на донорской крови человека. Проводилось определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена (по A. Clauss, 1957) [5]. Определение антикоагуляционной активности исследуемых производных проводили в конечной концентрации 10^{-3} г/мл.

Препараты сравнения: в качестве антиагреганта использовали «Трентал» (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)ксантин, Aventis Pharma Ltd, Мумбай, Индия), в качестве антикоагулянта – «Гепарин натрия» (производства ОАО «Синтез», Россия). Определение влияния на функциональную активность тромбоцитов и плазменный компонент гемостаза проводили на 6 пробах крови разных доноров для каждого соединения. Данные показателей статистически обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента.

Обсуждение результатов

Результаты исследования влияния на функциональную активность тромбоцитов представлены в табл. 1.

Таблица 1

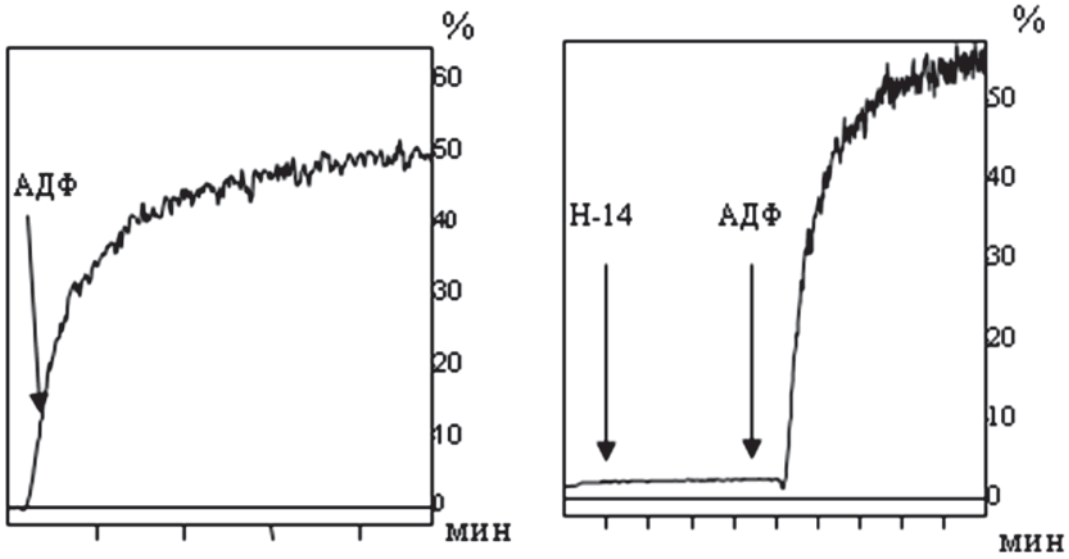
Влияние азотсодержащих гетероциклических производных на функциональную активность тромбоцитов

№ п\п	Шифр	Спонтанная агрегация тромбоцитов, % к контролю	АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в присутствии соединения (% к контролю)	% распавшихся тромбоцитарных агрегатов ч/з 5 мин (к контролю)
1	Л-347	—	95,7 ± 0,5	—
2	Л-355	—	91,3 ± 1,3	10,6 ± 1,3
3	Л-346	—	93,5 ± 0,8	—
4	Н-100	—	87,5 ± 0,8	—
5	Н-140	—	84,4 ± 0,5	—
6	Н-89	—	96,6 ± 1,1	—
7	Э	1,9 ± 1,1	96,2 ± 0,5	—
8	Н-14	3,3 ± 1,2	81,5 ± 0,8	—
9	Трентал	—	48,1 ± 2,7	—

Примечание: данные достоверны ($p < 0,05$)

Из данных табл. 1 видно, что все синтезированные производные в этой концентрации проявляют антиагрегационную активность. Соединения Э и Н-14 при предварительной инкубации в обогащенной тромбоцитами плазме вызывали спонтанную агрегацию (рис. 1б). Следует отметить, что все производные при регистрации АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уступали препарату сравнения «Трентал» в эквимолярной концентрации.

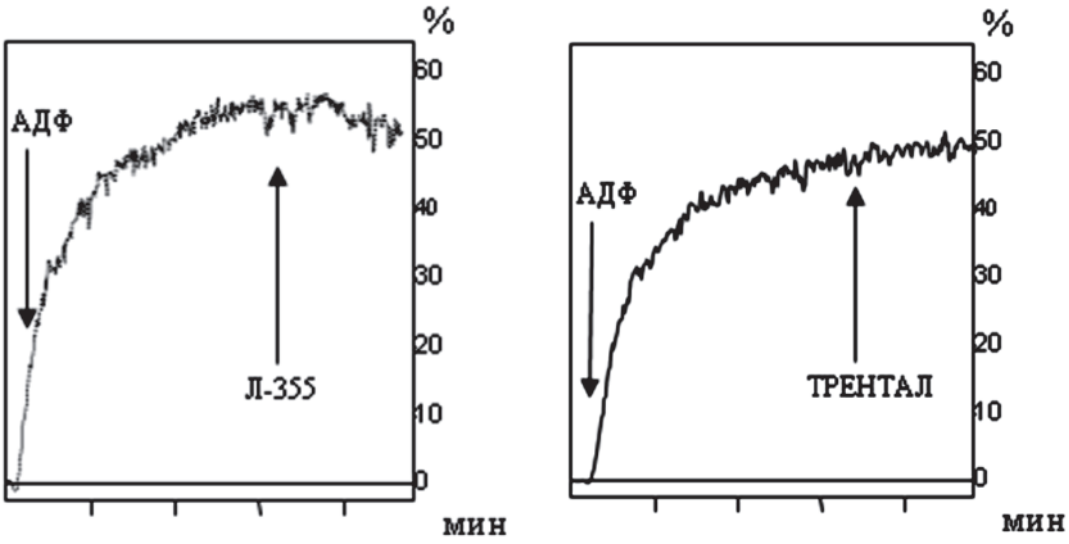
Среди изученных производных соединение Л-355 проявляет дезагрегационную активность. При вводе соединения на высоте АДФ-индуцированной агрегации в течение 5 минут в среднем распадалось 10,6% первоначально существующих тромбоцитарных агрегатов (рис. 2а). В данной концентрации дезагрегационного эффекта у «Трентала» не регистрировалось (рис. 2б).



А – агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ (контроль)

Б – агрегация тромбоцитов, в присутствии Н-14

Рис. 1



А – ввод Л-355 на пике АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Б – ввод «Трентала» на пике АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Рис. 2

Результаты исследования влияния соединений на плазменный компонент гемостаза представлены в табл. 2.

Соединения показали различное влияние на плазменный компонент гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ. На показатели ПВ и концентрацию фибриногена значимого влияния большинства соединений не регистрировалось.

Таблица 2

Влияние азотсодержащих гетероциклических производных на плазменный компонент гемостаза

№ п/п	Шифры соединений	АПТВ, % к контролю	ПВ, % к контролю	Фибриноген, % к контролю
1	Л-347	97,4 ± 1,8	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
2	Л-355	109,2 ± 2,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
3	Л-346	117,2 ± 2,8	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
4	Н-100	109,8 ± 2,1	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
5	Н-140	55,4 ± 3,1	26,5 ± 2,7	38,1 ± 2,1
6	Н-89	106,7 ± 1,9	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
7	Э	109,7 ± 2,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
8	Н-14	103,7 ± 1,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
9	Гепарин	154,7 ± 3,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

Примечание: данные достоверны ($p < 0,05$).

Соединение Н-140 значительно сокращало время образования сгустка по всем исследуемым параметрам, проявляя прокоагуляционную активность. Но при макроскопической оценке – в кювете коагулометра жидкая плазма с формированными нитями фибрина. Для оценки механико-физических характеристик данное соединение было исследовано методом тромбоэластографии на обедненной тромбоцитами плазме человека на аппарате TEG 5000 в конечной концентрации 10^{-3} г/мл. Результаты исследования представлены в табл. 3 и на рис. 3.

Таблица 3

Показатели тромбоэластограммы обедненной тромбоцитами плазмы в присутствии Н-140

Соединения / Основные параметры	Н-140	Контроль
R, min	1,4	7,9
K, min	13,2	3,3
Angle, deg	16,5	70,3
MA, mm	38,0	62,1
LY30, %	0,5	0,0
CI, %	–19,3	100,0

В ходе исследования установлено, что время образования первых нитей фибрина и скорость роста фибриновой сети снижены, но при этом значительно увеличено время достижения фиксированного уровня прочности сгустка, а показатели коагуляционного индекса свидетельствуют о гипокоагуляции. Образовавшийся сгусток по механико-физическим характеристикам является неполноценным, с тенденцией к повышеному лизису, что может являться показателем нарушений энзиматической части коагуляционного каскада.

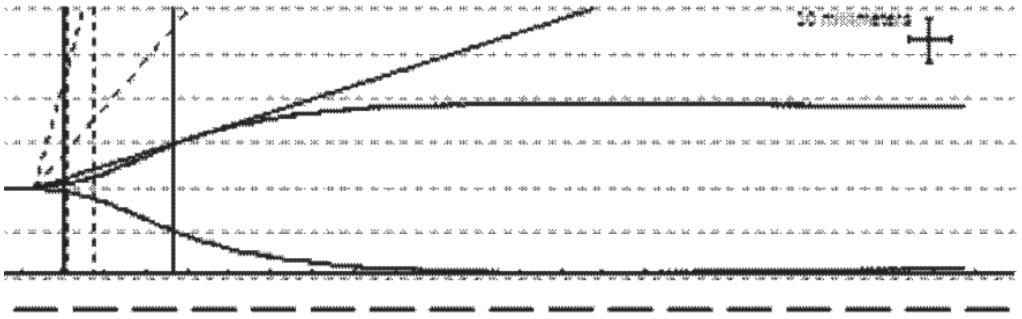


Рис. 3. Тромбоэластограмма соединения Н-140

Таким образом, в ходе исследования установлено различное влияние впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных на систему гемостаза, найдены активные соединения Н-140, Л-355, что показывает перспективность дальнейших исследований среди производных данного ряда.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – С. 8–35.

2. Клен Е.Э. 3,5-Дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазол – новый реагент для синтеза 3-замещенных тиетан-1,1-диоксидов / Ф.А. Халиуллин, Н.Н. Макарова // Журн. органич. химии. – 2008. – Т. 44, № 11. – С. 1729–1731.

3. Клен Е.Э. Гетероциклизация 3,5-дибром-1-(тииранил-2-метил)-1,2,4-триазола в 5-замещенные 2-бром-5,6-дигидротиазоло[3,2-b]-1,2,4-триазолы / Ф.А. Халиуллин // Журн. органич. химии. – 2009. – Т. 45, № 3. – С. 477–478.

4. Поляков А.Е. Метод исследования агрегационной функции тромбоцитов / В.А. Черняк // Лабораторное дело. – 1989. – №10. – С. 19–20.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 461–476.

6. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. – 1962. – Vol. 194 4832. – P. 924–929.

7. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J Thromb Haemost. – 2007. – №5. – P. 632–634.

Рецензенты:

Фазлыев М.М., д.м.н., профессор, начальник госпиталя медико-санитарной части МВД по Республике Башкортостан, Уфа;

Никитина И.Л., д.м.н., профессор, директор филиала федерального государственного учреждения «Консультативно-методический центр лицензирования» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Республике Башкортостан, Уфа.

THE SCREENING OF ACTIVE COMPOUNDS IN DERIVATIVE NITROGEN-BASED HETEROCYCLES AFFECTING HEMOSTASIS

Kamilov F.CH., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Klen E.E., Makarova N.N., Khaliullin F.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: avsamorodov@gmail.com

The article describes the study of biological activity in first synthesized 8 nitrogen-based heterocyclic derivatives. It shows differences in impact of the compounds on blood coagulability and findings pertaining to the efficiency of screening of bioactive substances.

Keywords: blood, platelets, aggregation, antiaggregation activity, anticoagulation activity, nitrogen-based heterocyclic derivatives

УДК 164.2: 362.13: 616-002.5-053.6

СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, КАК ОСНОВА ПЛАНИРОВАНИЯ ИХ САНАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Карасев Г.Г., Лозовская М.Э., Суслова Г.А.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия», Санкт-Петербург, e-mail: spb@gpma.ru

Проведен социально-эпидемиологический анализ 570 подростков – пациентов туберкулезного санатория: 300 лечились в 1994–2001 гг. и 270 – в 2005–2009 гг. Установлены ухудшение семейного анамнеза, рост семейных бациллярных контактов и лекарственно-устойчивого туберкулеза, требующие более интенсивного и длительного санаторного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, подростки, социально-эпидемиологическая характеристика, санаторное лечение

В начале второго десятилетия XXI в. эпидемиологическая ситуация по туберкулезу как в РФ, так и в мире остается напряженной. По данным ВОЗ, в течение 2000–2020 гг. в мире будет инфицировано микобактериями туберкулеза (МБТ) около 1 млрд человек, 200 млн заболеют туберкулезом, из них – 35 млн с летальным исходом [3]. Подростки 15–17 лет являются ближайшим трудовым, экономическим, репродуктивным, оборонным резервом нашей страны, вместе с тем именно эта возрастная группа особенно подвержена заболеванию туберкулезом, его неблагоприятному течению [7, 8]. Подростки и дети, растущие в социально дезадаптированных семьях, остающиеся без попечения родителей,чаще инфицируются и заболевают туберкулезом [6].Особенно велика и постоянно растет заболеваемость туберкулезом подростков в очагах семейного контакта с бактериовыделителями [1, 9].Санаторные лечение туберкулеза у детей и подростков всегда было и остается важным и неотъемлемым звеном противотуберкулезной помощи, особенно актуальным в период интенсивного развития организма [2]. Однако в современных условиях видоизменяются роль и задачи специализированных санаториев [4], поскольку им приходится иметь дело как с более тяжелым контингентом больных подростков, так и с ухудшением их социально-эпидемиологического статуса.

Цель исследования:оптимизация санаторного лечения больных туберкулезом подростков на основе анализа изменения их социального положения и эпидемиологического окружения, в сравнении с данными прошлых лет.

Материалы и методы

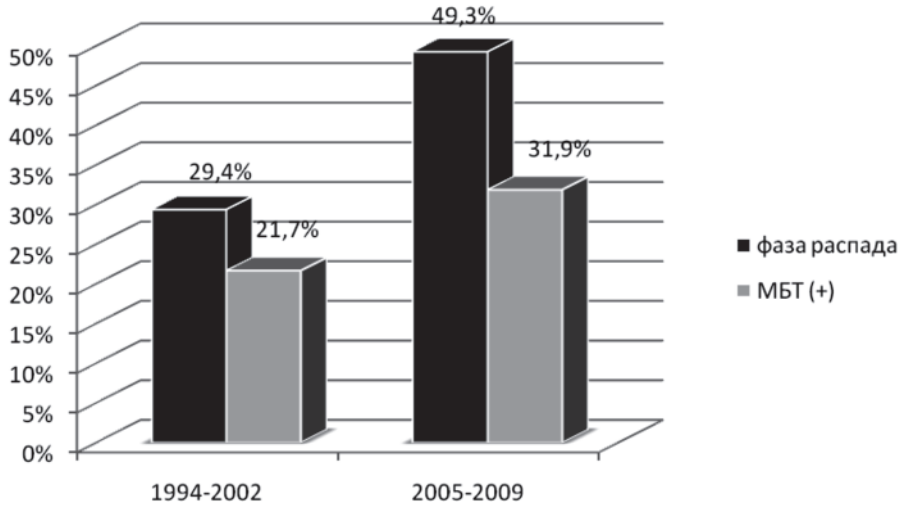
Исследование было проведено в Детском туберкулезном санатории «Пушкинский», являющемся клинической базой кафедры фтизиатрии СПб ГПМА, предназначенном для детей и подростков (12–17 лет), больных туберкулезом органов дыхания (санаторный этап лечения) и инфицированных МБТ из групп риска. Были проанализированы клинические данные, социальный статус, эпидемиологическая характеристика 570 подростков (15–17 лет): 270 из них лечились в санатории с 2005 по 2009 год (основная группа). Группой сравнения послужили подростки, получавшие лечение в санатории в 1994–2001 гг. –

300 человек. Анализировались медицинская документация подростков, анамнестические сведения, касающиеся условий их жизни и социального статуса, и, полученные путем анкетирования. О характере и особенностях туберкулезного процесса, сопутствующих заболеваниях судили на основании комплексного обследования, проведенного в санатории. Материалом исследования были также официальные отчеты санатория за длительный период времени – 1991–2009 гг.

Результаты

Анализ годовых отчетов санатория показал, что за изучаемый период существенно изменилась в неблагоприятную сторону структура локальных форм туберкулеза у пациентов санатория при сохранении прежней возрастной структуры.Это заключалось в сокращении доли больных первичными формами туберкулеза и увеличении удельного веса вторичных форм. Так, за период с 1991 по 2009 г. уменьшился процент больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов с 51,9 до 30,4%, и первичного туберкулезного комплекса с 23,8 до 9,5%, тогда как доля инфильтративной формы резко возросла – с 5,2 до 34,5%.

Утяжеление течения туберкулеза у подростков 15–17 лет иллюстрирует рисунок. У пациентов основной группы (2005–2009 гг.), достоверно чаще, чем в группе сравнения (1994–2002), в начале заболевания регистрировалась фаза распада и отмечалось бактериовыделение, что прогностически неблагоприятно для исхода заболевания.



Характеристика исходного туберкулезного процесса у подростков

Хотя ко времени перевода в санаторий подростки уже были абациллированы, наличие и характер исходного бактериовыделения, как и сведения об их эпидемиологическом окружении, имели большое значение. От них зависела тактика санаторного лечения, особенно при наличии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя: использование индивидуальных режимов, включающих резервные препараты, ограничение в применении провоцирующих методов физиотерапии и патогенетической терапии, щадящий двигательный режим, более длительное санаторное лечение.

Как следует из табл. 1, в последние годы (основная группа подростков) лекарственная устойчивость МБТ регистрировалась в 17,4% от числа всех подростков или 54,7% от числа бактериовыделителей. В группе сравнения эти показатели составляли соответственно 3,7 и 16,9%, что указывает на достоверное увеличение поступающих в санаторий подростков с лекарственно-

устойчивым туберкулезом. Число подростков с МЛУ МБТ увеличилось с 1,3 до 5,6% от числа всех пациентов и с 6,1 до 17,4% среди бактериовыделителей ($p < 0,05$).

Для установления причин утяжеления структуры туберкулеза был изучен семейный и эпидемиологический анамнез подростков. Он показал ухудшение семейного положения пациентов за последние годы. Доля неполных семей увеличилась с 29,0 (1994–2001 гг.) до 43,3% (2005–2009).Увеличился процент детей – круглых сирот соответственно с 4,0 до 10,0%. На протяжении этих отрезков времени значительное число подростков происходило из многодетных семей (23,0 и 25,9%).

Таблица 1

Характер бактериовыделения у подростков при выявлении туберкулёза

Бактериовыделение	Число пациентов, абс./процент		
	Группа сравнения 1994–2002	Основная группа 2005–2009	Достоверность различий
	$n = 300$	$n = 270$	
МБТ (–)	235/78,3	184/68,1	$p < 0,05$
МБТ (+)	65/21,7	86/31,9	$p < 0,05$
Лекарственная устойчивость	11/3,7 (16,9)*	47/17,4 (54,7)	$p < 0,05$
Множественная лекарственная устойчивость	4/1,3 (6,1)	15/5,6 (17,4)	$p < 0,05$

Примечание: *В скобках указан процент от числа бактериовыделителей.

Основное изменение социального статуса семей подростков, больных туберкулезом, заключалось в увеличении доли неработающих отцов с 12,7 до 17,8% и неработающих матерей с 11,2 до 24,5% ($p < 0,05$). Наиболее тяжелое положение (помимо подростков сирот) сложилось в тех семьях, где единственный родитель не работал, эти семьи не имели постоянного источника доходов.

Как следствие низкого социального статуса их семей, для подростков был характерен низкий уровень культуры и грамотности, распространение вредных привычек, особенно курения. Так, по данным последних лет, среди пациентов санатория курящими являются 33,1% девочек и 32,7% мальчиков подросткового возраста.

В большинстве семей подростков социальное неблагополучие сочеталось с эпидемиологическим (табл. 2). Так, в 2005–2009 гг. резко увеличилось число пациентов из очагов туберкулезной инфекции, составив 61,9%, что значительно больше, чем в 1994–2002 гг. – 48,0% ($p < 0,05$). Как правило, это были очаги с бациллярным контактом, который имели 58,9% подростков основной группы и 40,3% группы сравнения ($p < 0,05$). Доля подростков из семейного очага туберкулеза с летальным исходом (очаги смерти) увеличилась в 2 раза: с 10,7 до 22,6% ($p < 0,05$). Увеличилось число очагов, где подростки контактировали с 2–3 источниками инфекции: с 3,7 до 12,6% ($p < 0,05$).

С учетом социально-эпидемиологической характеристики подростков, поступающих в санаторий, пациенты, лечившиеся в санатории в 2005–2009 гг., были разделены на три группы, принадлежность к которым играет большую роль при планировании санаторного лечения: 1-я гр. – больные из неустановленного контакта – 103 (38,1%), 2-я гр. – больные из туберкулезного очага без летального исхода – 106 (39,3%), 3-я гр. – подростки из «очага смерти» – 61 (22,6%).

Таблица 2

Характеристика туберкулезных контактов у подростков

Туберкулезный контакт	Число пациентов, абс./процент (% от контактных)		
	Группа сравнения 1991–2002 гг.	Основная группа 2005–2009	Достоверность различий
	n = 300	*n* = 270	
Не установлен	156/52,0	103/38,1	$p < 0,05$
Установлен	144/48,0	167/61,9	$p < 0,05$
Контакт МБТ (-)	23/7,7 (16,0)	8/2,9 (4,8)	$p < 0,05$
Контакт МБТ (+)	121/40,3 (84,0)	159/58,9 (95,2)	$p < 0,05$
- семейный	90 / 30,0 (62,5)	116/43,0 (69,5)	$p < 0,05$
- семейный с 2-мя чел.	11/3,7 (7,6)	29/10,7 (17,3)	$p < 0,05$
- семейный с 3-мя чел	0	5/1,9 (3,0)	$p < 0,05$
родственный (прожив.отдельно)	32/10,7 (22,2)	24/8,9 (14,4)	$p > 0,05$
производственный	3/1,0 (2,1)	9/3,3 (5,4)	$p < 0,05$
квартирный	15/5,0 (10,4)	16/5,9 (9,6)	$p < 0,05$
«очаг смерти»	32/10,7 (22,2)	61/22,6 (36,5)	$p < 0,05$

Правильность такого подхода подтверждается анализом поведения подростков в санатории, характером течения процесса и результатами санаторного лечения больных.

Социально-экономические проблемы, существующие в семьях подростков, нашли отражение в их поведении в санатории. Так, среди подростков из очагов без летальных исходов допускали серьезные нарушения режима 17,9% пациентов; из очагов с летальным исходом – 21,3%, тогда как подростки из неустановленных контактов допускали такие нарушения в 10,7% случаев.

На фоне санаторного лечения мы наблюдали у подростков три варианта течения специфического процесса: гладкое с последовательной положительной клинико-рентгенологической динамикой, торпидное с длительным сохранением активности и формированием больших остаточных изменений и волнообразное с периодами обострений.

Как следует из табл. 3, волнообразное и торпидное течение процесса в санатории встречается наиболее часто у подростков из очагов с летальным исходом от туберкулеза, тогда как у больных с неустановленным контактом, напротив, преобладает гладкое течение процесса, больные из очагов без летальных исходов занимают промежуточное положение.

Наибольшая частота клинического излечения (89,8%) достигнута среди подростков из неустановленного туберкулезного контакта, а наименьшая – у подростков из очагов с летальным исходом от туберкулеза (80,9%). Среднее положение занимают очаги туберкулеза без летального исхода (83,9%).

Для основного курса лечения (стационарного и санаторного этапов), завершившегося клиническим излечением, для подростков из неустановленного контакта потребовалось в среднем 13,2 ± 0,3 мес., для подростков из очагов без летального исхода – несколько больше – 15,2 ± 0,4 мес. ($p > 0,05$), а для подростков из очагов с летальными исходами – значительно больше – 17,4 ± 0,6 мес. ($p < 0,05$).

На основании проведенного анализа нами предложен дифференцированный подход к санаторно-реабилитационным мероприятиям в зависимости от социально-эпидемиологической характеристики подростков (табл. 4).

Таблица 3

Течение туберкулеза на санаторном этапе у подростков
из различных социально-эпидемиологических групп

Группы подростков	Течение процесса (абс./процент)		
	гладкое	торпидное	волнообразное
1. Контакт не установлен *n* = 103	63 61,2	30 29,1	10 9,9
2. Очаг без летального исхода *n* = 106	51 48,1 $p_{2-1} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	35 33,0 $p_{2-1} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	20 18,9 $p_{2-1} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
3. Очаг с летальным исходом *n* = 61	19 31,1 $p_{3-2} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$	26 42,6 $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$	16 26,2 $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Всего *n* = 270	133 49,3	91 33,7	46 17,0

Таблица 4

Программа санаторно-реабилитационных мероприятий у подростков
в зависимости от социально-эпидемиологической характеристики очагов

Мероприятия	Группы больных подростков		
	Контакт не установлен	Очаг без летального исхода	Очаг с летальным исходом, больные с ЛУ и МЛУ
Средний срок ОКЛ	13 мес.	16 мес.	18 мес.
Противорецидивные курсы	Амбулаторно или в санатории	В санатории	В санатории
Основные режимы химиотерапии	I и III	I, II, III	II и IV
Рассасывающая и физиотерапия	Показаны	Показаны	Ограничены, при МЛУ не показаны
Консультация хирурга	Чаще не требуется	Требуется при больших ОТИ	Как правило, требуется
Особенности обучения	Программа средней школы	Программа средней школы, дополнительные занятия	Программа средней школы, дополнительные занятия, проф. ориентация
Диета	Стол №11	Стол №11	Стол №11, дополнительное питание
Особенности воспитания	Здоровый образ жизни	Здоровый образ жизни, профилактика нарушений режима	Здоровый образ жизни, профилактика нарушений режима, асоциального поведения
Особенности психологической помощи	Групповая работа психолога, комната релаксации	Групповая работа психолога, комната релаксации	Индивидуальная работа психолога, психологическая реабилитация

Из табл. 4 следует, что санаторное лечение особенно востребовано в группе подростков из туберкулезных контактов, особенно, из «очагов смерти» от туберкулеза. Удельный вес таких подростков, как показывает данное исследование, в последнее время резко увеличился. Учитывая то, что эти подростки нуждаются не только в чисто медицинской, но и других видах помощи, которые могут оказываться санаторием: социальной реабилитации, помощи в получении образования, решении (хотя бы временной) бытовых, материальных и семейных проблем, в психологической поддержке – значение специализированных санаториев в системе противотуберкулезной помощи для подростков возрастает.

Выводы

Утяжеление течения туберкулеза у подростков, поступающих для санаторного лечения, обусловлено, в первую очередь, социальным и эпидемиологическим неблагополучием в их семьях, распространением лекарственной устойчивости возбудителя. Планирование санаторно-реабилитационных мероприятий необходимо проводить дифференцированно в различных социально-эпидемиологических группах подростков, при этом усиливается как медицинская, так и социальная функция санатория.

Список литературы

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Лебедева Л.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации // Туберкулез в России год 2007: Материалы VIII Российского Съезда фтизиатров. – М., 2007 – С. 210.

2. Лебедева Л.В. Роль специализированных санаторных учреждений в профилактике туберкулеза у детей // Пробл. туберкулеза. – 2002. – №1. – С. 28–30.

3. Лечение туберкулеза // Руководящие принципы для национальных программ. – ВОЗ. – Женева, 1994. – 78 с.

4. Лозовская М.Э. Пути оптимизации работы детско-подростковых туберкулезных санаториев // Пробл. туберкулеза. – 2005. – №1. – С. 23–26.

6. Овсянкина Е.С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №1. – С. 3–4.

7. Павлова М.В. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у подростков в современных эпидемиологических условиях: автореф. дис. докт. мед.наук. – СПб., 2000. – 32 с.

8. Фирсова В.А., Полуэктова Ф.Г., Рыжова А.П. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №5. – С. 17–19.

9. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2007 году. – М., 2008. – 152 с.

Рецензент –

Павлова Мария Васильевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения терапии туберкулеза легких ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России».

SOCIO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ADOLESCENTSWITH TUBERCULOSIS AS A BASIS OF THEIR SANATORIUM TREATMENT PLAN

Karasev G.G., Lozovskaya M.E., Suslova G.A.

GOU VPO «St. Petersburg State Pediatric Medical Academy», St. Petersburg, e-mail: spb@gpma.ru

A socio-epidemiological analysis of 570 adolescents – patients of sanatorium was performed: 300 of them were treated in 1994-2001 years and 270 – in 2005-2009. Change for the worse in family anamnesis, the growth of family bacillary contacts and drug-resistant tuberculosis were established, requiring more intensive and prolonged sanatorium treatment.

Keywords: tuberculosis, adolescents, socio-epidemiological characteristics, sanatorium treatment

УДК 616.13/.14-02:615.849.112:546.172.6]-092/9(043.2)

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕВЕНТИВНОГО РЕЖИМА ТГЧ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ И ПОГЛОЩЕНИЯ ОКСИДА АЗОТА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Киричук В.Ф., Великанова Т.С., Иванов А.Н.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, e-mail: tan7555@yandex.ru

Изучено влияние превентивного режима облучения электромагнитными волнами терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на показатели гемодинамики в артериях белых крыс при остром иммобилизационном стрессе. Показано, что ТГЧ-воздействие на указанных частотах способно оказывать адаптогенный эффект, проявляющийся в отсутствии постстрессорных изменений в линейной скорости кровотока в магистральных сосудах у экспериментальных животных.

Ключевые слова: гемодинамика, линейная скорость кровотока, ТГЧ-волны, оксид азота

В условиях современной жизни в связи с увеличением технических средств на производстве и растущей урбанизацией на организм человека оказывают влияние новые факторы окружающей среды (шум, пыль, вибрация, излучение компьютерной техники и т.д.), которые с точки зрения адаптационной теории Г. Селье можно назвать стрессорами. Они способствуют возникновению адаптации человека к новым условиям среды. Однако чрезвычайные по силе и продолжительности стрессоры приводят к срыву адаптации, и действие таких адаптогенных гормонов и метаболитов, как глюкокортикоиды и катехоламины, становится отрицательным. Особое значение при этом имеет поражение сердечно- сосудистой системы, так как именно данная патология лидирует среди показателей инвалидности и смертности в России и мире [4]. В патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы важную роль играет нарушение системной гемодинамики, приводящее к изменению адекватной перфузии органов и тканей кислородом и питательными веществами. Противостоять возникновению болезней адаптации могут мощные стресс-лимитирующие системы центрального и периферического действия, в том числе система оксида азота, который является нейромедиатором, эндогенным вазодилататором и антиагрегантом [7].

Известные в настоящее время способы фармакологической регуляции оксида азота влекут за собой нежелательные, а иногда и вредные побочные эффекты [5]. В связи с этим в настоящее время ведутся поиски новых немедикаментозных, неинвазивных методов поддержания физиологической концентрации и регуляции синтеза оксида азота. Одним из таких методов является применение низкоинтенсивного излучения миллиметрового и субмиллиметрового диапазона частот или ТГЧ-терапия. ТГЧ-диапазон интересен прежде всего тем, что в нем находятся молекулярные спектры излучения и поглощения (МСИП) важных клеточных метаболитов, таких как оксид азота, оксид углерода и кислород [3].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния превентивного режима ТГЧ-облучения на показате-

ли гемодинамики у белых крыс в состоянии острого иммобилизационного стресса и возможность выработки устойчивости животных к последующему за облучением стрессу.

Материал и методы

Для решения поставленной цели проводили исследование на 75 самцах белых нелинейных крыс массой 180–220 г. В качестве модели нарушений показателей гемодинамики нами использовался острый иммобилизационный стресс.

Облучение животных электромагнитными волнами терагерцового диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц проводилось аппаратом для КВЧ терапии «Орбита» [1]. Облучалась поверхность кожи площадью 3 $см^2$ над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Однократное облучение животных перед острым иммобилизационным стрессом проводилось в течение 5, 15 и 30 минут.

Исследование кровотока в брюшной аорте и бедренной и сонной артериях осуществляли с помощью ультразвукового портативного микропроцессорного допплерографа ММ-Д-Ф («Minimax», Россия) [2]. Использовали ультразвуковой допплеровский преобразователь с рабочей частотой ультразвукового зондирования 10 МГц [12]. Регистрировались следующие показатели гемодинамики: средняя линейная скорость кровотока (Vam), средняя линейная систолическая скорость кровотока (Vas), средняя линейная диастолическая скорость кровотока (Vad) и градиент давления (PG).

Исследуемые животные составили 5 групп по 15 особей в каждой:

1 – контрольная (интактные животные);

2 – сравнительная, включала животных в состоянии острого иммобилизационного стресса;

3, 4, 5 – опытные, содержала животных, подвергшихся 5, 15, 30-минутному ТГЧ-облучению перед острым иммобилизационным стрессом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы Statistica 6.0. Проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро–Уилкса). Большинство полученных данных не соответствует закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Показано, что в состоянии острого иммобилизационного стресса происходит изменение показателей гемодинамики, что сопровождается статистически достоверным, по сравнению с группой контроля, увеличением средней линейной, средней линейной систолической, средней линейной диастолической скоростей кровотока и градиента давления (табл. 1, 2). Так, в брюшной аорте линейная скорость кровотока увеличивается на 26%, систолическая – на 15%, диастолическая – на 77%, градиент давления – на 34%. В бедренной артерии происходит увеличение линейной скорости кровотока на 50%, систолической – на 23%, диастолической – на 25%, градиент давления увеличился на 67%. В сонной артерии изменения показателей гемодинамики по сравнению со стрессом незначительны – в среднем на 3–4%, что указывает на поддержание перфузии головного мозга на постоянном уровне (табл. 3).

При ТГЧ-облучении на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 5 минут крыс-самцов перед развитием острого иммобилизационного стресса в брюшной аорте и бедренной артерии возникает адаптивная реакция к стрессорному агенту, так как все исследуемые показатели гемодинамики остаются в нормальных, стабильных пределах, характерных для животных группы контроля. Дальнейшее увеличение времени экспозиции до 15 и 30 минут также не вызывают роста биологического эффекта ТГЧ-облучения на показатели гемодинамики (см. табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели гемодинамики в брюшной аорте при экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах превентивного ТГЧ-облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц

Показатели	Контроль	Иммобилизационный стресс	Время воздействия облучения (мин) перед стрессом		
			5 мин	15 мин	30 мин
Vam средняя линейная скорость (см/с)	15,2 (14,04-15,8)	17,7 (17,17-20,6) Z1 = -4,33446 P1 = 0,000015	15,05 (14,35-15,72) Z1 = 0,154672 P1 = 0,87708 Z2 = 4,025768 P2 = 0,000001	15,85 (5,19-16,43) Z1 = -1,80775 P1 = 0,070646 Z2 = 4,70016 P2 = 0,000003	15,94 (15,39-16,66) Z1 = -1,74574 P1 = 0,080857 Z2 = 4,058853 P2 = 0,000049
Vas средняя систолическая скорость (см/с)	34,5 (32,93-37,64)	40,56 (35,28-43,91) Z1 = -2,6546 P1 = 0,007941	32,54 (29,79-36,85) Z1 = 1,361114 P1 = 0,173479 Z2 = 3,511056 P2 = 0,000446	34,5 (29,79-36,85) Z1 = 0,66887 P1 = 0,503580 Z2 = 3,109337 P2 = 0,001875	32,54 (28,23-34,5) Z1 = 2,02943 P1 = 0,042416 Z2 = 3,666061 P2 = 0,000246
Vad средняя диастолическая скорость (см/с)	3,13 (0,78-4,7)	3,92 (3,13-6,27) Z1 = -2,0739 P1 = 9,038089	1,56 (0,78-3,13) Z1 = 1,562188 P1 = 0,118245 Z2 = 3,743064 P2 = 0,000182	2,35 (0,78-4,7) Z1 = -0,054237 P1 = 0,95675 Z2 = 2,07897 P2 = 0,037626	2,35 (0,78-3,92) Z1 = 0,63283 P1 = 0,526844 Z2 = 2,531328 P2 = 0,011364
PG градиент давления (мм.рт.ст.)	0,46 (0,4-0,54)	0,64 (0,49-0,73) Z1 = -2,63386 P1 = 0,008443	0,4 (0,36-0,51) Z1 = 1,05177 P1 = 0,292906 Z2 = 3,232646 P2 = 0,001227	0,46 (0,33-0,51) Z1 = 0,37963 P1 = 0,704222 Z2 = 2,964716 P2 = 0,00303	0,4 (0,31-0,46) Z1 = 1,96396 P1 = 0,049535 Z2 = 3,513308 P2 = 0,000443

Примечание: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили(25; 75%) из 15 измерений.Z_1, p_1 – по сравнению с группой контроля; Z_2, p_2 – по сравнению с группой животных в состоянии стресса.

В сонной артерии значительных изменений исследуемых показателей гемодинамики под влиянием ТГЧ-облучения в течение 5, 15 и 30 минут по сравнению с группой контроля не наблюдается, что указывает на поддержание перфузии головного мозга на постоянном уровне (табл. 3).

Следовательно, воздействие превентивного режима ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц предотвращает развитие постстрессорных нарушений в гемодинамике у экспериментальных животных.

Таблица 2

Показатели гемодинамики в бедренной артерии при экспериментальной стресс-реакции и различных временных режимах превентивного ТГЧ-облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота150,176-150,664 ГГц

Показатели	Контроль	Иммобилизационный стресс	Время воздействия облучения (мин) перед стрессом		
			5 мин	15 мин	30 мин
Vam средняя линейная скорость (см/с)	9,67 (8,48-10,39)	13,13 (12,01-13,91) Z1 = -4,45889 P1 = 0,000008	10,15 (8,89-12,58) Z1 = -1,11400 P1 = 0,265280 Z2 = 3,20983 P2 = 0,001328	10,46 (7,78-11,95) Z1 = -1,24434 P1 = 0,213375 Z2 = 3,46342 P2 = 0,000533	11,02 (8,09-13,22) Z1 = -1,01621 P1 = 0,309529 Z2 = 2,5509 P2 = 0,010745
Vas средняя линейная систолическая скорость (см/с)	21,17 (19,6-22,74)	24,30 (23,52-28,23) Z1 = -3,85746 P1 = 0,000115	21,95 (20,38-22,74) Z1 = -1,03848 P1 = 0,299050 Z2 = 3,37977 P2 = 0,000726	22,74 (19,60-25,09) Z1 = -1,63838 P1 = 0,101343 Z2 = 1,80430 P2 = 0,071186	21,95 (18,82-24,3) Z1 = -0,954 P1 = 0,340087 Z2 = 2,44721 P2 = 0,014397
Vad средняя линейная диастолическая скорость (см/с)	-1,57 (-2,36-0,78)	1,56 (0,78-3,92) Z1 = -3,65007 P1 = 0,000262	0,00 (-2,36-0,78) Z1 = -0,45315 P1 = 0,650439 Z2 = 3,34200 P2 = 0,000832	-0,79 (-2,36-1,56) Z1 = -0,477 P1 = 0,633364 Z2 = 2,46795 P2 = 0,01359	0,01 (-0,79-1,56) Z1 = -1,63838 P1 = 0,101343 Z2 = 2,38499 P2 = 0,01708
PG градиент давления (мм рт. ст.)	0,17 (0,14-0,19)	0,23 (0,21-0,33) Z1 = -3,79524 P1 = 0,000148	0,17 (0,16-0,19) Z1 = -0,92519 P1 = 0,354869 Z2 = 3,39865 P2 = 0,000677	0,19 (0,14-0,25) Z1 = -1,61764 P1 = 0,105740 Z2 = 1,82503 P2 = 0,067997	0,17 (0,12-0,23) Z1 = -0,82956 P1 = 0,406787 Z2 = 2,57104 P2 = 0,010122

Примечание: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25; 75%) из 15 измерений. Z_1, p_1 – по сравнению с группой контроля; Z_2, p_2 – по сравнению с группой животных в состоянии стресса.

Обсуждение результатов

Иммобилизация животных приводит к развитию общего адаптационного синдрома или стресса, в основе которого лежит активация стресс-реализующих систем, главным образом кортикотропин-рилизинг фактора, адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов и катехоламинов.

Катехоламины и глюкокортикостероиды являются мощными вазоконстрикторами, и вследствие их избыточного поступления в кровь происходит сужение сосудов, увеличивается общее периферическое сопротивление, что, несомненно, приводит к нарушению гемодинамики и адекватного кровоснабжения органов и тканей.

Таблица 3

Показатели гемодинамики в сонной артерии у крыс-самцов при острой стресс-реакции и различных временных режимах превентивного ТГЧ- облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота150,176-150,664 ГГц

Показатели	Контроль	Иммобилизационный стресс	Время воздействия облучения (мин) перед стрессом		
			5 мин	15 мин	30 мин
Vam средняя линейная скорость (см/с)	13,44 (12,92-13,70)	13,79 (13,13-14,01) Z1 = -1,80430 P1 = 0,071186	13,73 (13,40-14,1) Z1 = -1,69929 P1 = 0,089266 Z2 = -0,16270 P2 = 0,870756	13,86 (13,62-14,04) Z1 = -1,91171 P1 = 0,055914 Z2 = -0,27639 P2 = 0,782247	13,67 (13,30-14,35) Z1 = -1,54346 P1 = 0,122721 Z2 = 0,086711 P2 = 0,930901
Vas средняя линейная систолическая скорость (см/с)	29,01 (25,87-32,93)	29,79 (29,01-32,93) Z1 = -0,78808 P1 = 0,430649	27,84 (25,87-31,3) Z1 = 0,59656 P1 = 0,550802 Z2 = 1,77160 P2 = 0,076462	25,87 (25,09-29,01) Z1 = 1,68139 P1 = 0,092689 Z2 = 2,671790 P2 = 0,007545	26,66 (25,09-29,7) Z1 = 1,63017 P1 = 0,103067 Z2 = 2,826779 P2 = 0,004702
Vad (средняя диастолическая скорость) см/с	1,56 (0,78-2,35)	3,13 (1,56-3,13) Z1 = -1,24434 P1 = 0,213375	3,13 (1,56-3,92) Z1 = -2,07892 P1 = 0,037626 Z2 = -1,03042 P2 = 0,302814	2,35 (2,35-3,92) Z1 = -1,93474 P1 = 0,053023 Z2 = -0,43762 P2 = 0,661662	2,35 (1,56-3,13) Z1 = 0,068618 P1 = 1,85394 Z2 = 0,017342 P2 = 0,986164
PG (градиент давления) мм рт. ст.	0,33 (0,25-0,40)	0,33 (0,33-0,40) Z1 = -0,80882 P1 = 0,418618	0,30 (0,25-0,38) Z1 = 0,61464 P1 = 0,62031 Z2 = 1,73544 P2 = 0,082663	0,25 (0,25-0,33) Z1 = 1,58925 P1 = 0,112004 Z2 = 2,510561 P2 = 0,012054	0,29 (0,25-0,33) Z1 = 1,49143 P1 = 0,135850 Z2 = 2,930832 P2 = 0,003381

Примечание: в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили(25; 75%) из 15 измерений. Z_1, p_1 – по сравнению с группой контроля; Z_2, p_2 – по сравнению с группой животных в состоянии стресса.

Основным механизмом адаптогенного эффекта превентивного режима ЭМИ ТГЧ на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц является активация синтеза эндогенного оксида азота эндотелиальными клетками сосудов. Часть синтезированного оксида азота может связываться в комплексы, которые образуют физиологически активное депо. Оно может не только связывать, но и постепенно высвобождать NO. Депонирование оксида азота происходит в стенках сосудов и начинается при повышении его концентрации. Формирование NO-депо является важной частью адаптивных реакций [6].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что на экспериментальной модели нарушений гемоди-

намики при остром иммобилизационном стрессе превентивный режим ТГЧ-облучения на частотах МСИП оксида азота 150,176-150,664 ГГц способен предотвращать стрессорные изменения показателей гемодинамики. Это делает возможным использование электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176 – 150,664 ГГц для предупреждения гемодинамических нарушений, возникающих при ряде патологических состояний.

Список литературы

1. Аппарат для лечения электромагнитными волнами крайне высоких частот: патент «Роспатента» на полезную модель № 50835 от 27 января 2006 / О.В. Бецкий, А.П. Креницкий, А.В. Майбородин, В.Д. Тупикин.

2. Домашенко Р.А. Оценка влияния клексана на состояние микроциркуляции у пациентов с помощью прибора « Минимакс-Допплер-К» / Р.А. Домашенко, Ю.С. Андожская, Г.Л. Плоткин и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 4. – С. 76–78.

3. Киричук В.Ф. КВЧ-терапия / В.Ф. Киричук, Т.В. Головачева, А.Г. Чиж. – Саратов: Изд-во Сар.ГМУ. – 1999. – 360 с.

4. Оганов Р.Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем / Р.Г, Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – Т.6, №8. – С. 7–14.

5. Паршина С.С. Новые аспекты клинического использования терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота у больных стенокардией / С.С. Паршина, Т.В. Головачева, В.Ф. Киричук и др. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – № 4. – С. 37–56.

6. Пшенникова М.Г. Депонирование оксида азота у крыс различных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии / М.Г. Пшенникова, Б.В. Смирин, О.Н. Бондаренко // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №2. – С. 174–181.

7. Ignarro L.J. Nitric oxide as a signating molecule in the vascular system: an overview / L.J. Ignarro, G.Cirino, A Casino // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – №34. – P. 879–886.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Федерального государственного учреждения «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»; Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, и.о. главного научного сотрудника отдела лабораторной и функциональной диагностики.

Анищенко Т.Г., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского Минобрнауки РФ».

INFLUENCE THZ RADIATION AT THE NITRIC OXIDE FREGUENCE ON POSTSTRESSOR INFRINGENETS OF HEMODYNAMICS PARAMETERES OF BLOOD IN WHITE RATS

Kirichuck V.F., Velikanova T.S., Ivanov A.N.

Saratov State Medical University, Saratov,
e-mail: tan7555@yandex.ru

We inverstigate the influence of electromagnetic radiation at the nitric oxide freguence 150,176-150,664 THZ on haemodynamics parameters of blood in white rats situated before immobilization stress.

We determine that influence preventive metode of electromagnetic radiation at the nitric oxide freguence 150,176-150,664 THZ prevent progresing of desoders of white rats.

Keywords: hemodynamic, linear speed of a blood-groove, the THZ-wave, nitric oxide

УДК 616-002.7766: 576.8.097.3

АНТИТЕЛА К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ БАКТЕРИЯМ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кулибин А.Ю., Гульнева М.Ю., Романов В.А., Малафеева Э.В.
ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава», Ярославль, e-mail: ch-ma@mail.ru

Выполнено изучение наличия и уровня антител к условно-патогенным бактериям в сыворотке крови больных ревматическими заболеваниями. Определение IgG антител к бактериальным антигенам проведено иммуноферментным методом (ИФА). У больных с ревматическими заболеваниями установлено увеличение частоты обнаружения и уровня IgG антител к бактериальным антигенам условно-патогенных микроорганизмов. Достоверно чаще выявлялись антитела к антигенам микроорганизмов с более выраженными признаками патогенности.

Ключевые слова: ревматические заболевания, антитела к антигенам бактерий, условно-патогенные бактерии

Введение. В настоящее время все большее значение приобретают условно-патогенные микроорганизмы, которые ассоциированы с развитием многих заболеваний, коморбидных и внутрибольничных инфекций [1, 5, 6, 10]. Выявление роли условно-патогенных микроорганизмов при ревматических заболеваниях во многом базируется на изучении гуморальных ответных реакций организма больных на бактериальные антигены. Микробиологические и иммунологические исследования выявили связь между Klebsiella pneumoniae и анкилозирующим спондилоартритом, Proteus mirabilis и ревматоидным артритом [6, 4]. Высокие титры антител классов IgM и IgA к Proteus mirabilis и антитела класса IgM к Escherichia coli связаны с ранним серопозитивным ревматоидным артритом [7, 9]. Наряду с этим, изучение уровня антибактериальных антител позволяет выявить особенности формирования адаптивного иммунитета и развитие защитных иммунных реакций у больных с ревматическими заболеваниями.

Целью представленной работы явилось изучение уровня антител к условно-патогенным бактериям у больных с различными нозологическими формами ревматических заболеваний.

Материалы и методы

Обследовано 82 человека, из них 24 больных ревматоидным артритом, 14 больных системной красной волчанкой, 12 больных системной склеродермией и 32 практически здоровых человека группы сравнения. Средний возраст обследованных лиц был 52,92 ± 13,15 лет. Диагноз ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД) устанавливали согласно критериям, принятым в ревматологии. Среди больных РА преобладали пациенты с I–II рентгенологической стадией (75%) и у 25% была III рентгенологическая стадия поражения суставов. По ревматоидному фактору больные РА были серопозитивны в 83,3% случаев. Обследованы больные СКВ I (42,9%) и II (57,1% больных) степени активности, с подострым (57,1%) и хроническим (42,9% больных) течением заболевания. У всех больных ССД отмечена лимитированная форма заболевания, умеренная степень активности патологического процесса, подострое течение – у 25% больных, хроническое – у 75% больных.

Выявление антител к условно-патогенным бактериям проведено иммуноферментным методом (ИФА) на основании одновременного определения IgG ан-

тител к бактериальным антигенам, полученным из клеток микроорганизмов: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp., Micrococcus luteus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Salmonella (O-12), Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae. При выявлении антител использована скрининговая иммуноферментная система для определения антител к условно-патогенным бактериям производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН. Исследованы рабочие разведения сывороток от 1:100 до 1:1600. Регистрацию результатов ИФА проводили на спектрофотометре «Multiskan» при длине волны 450 нм. Об активности антител судили по разности оптической плотности (ОП) анализируемой сыворотки и контрольной отрицательной сыворотки (дОП).

Статистический анализ данных выполнен на IBM PC совместимом компьютере с помощью программы STATISTICA ® (Data analysis software system, StatSoft) версия 7.0. Результаты исследований представлены в виде средней ± стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стъюдента. Дискретные величины сравнивались с использованием критерия χ^2. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа одобрена этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

Результаты и обсуждение

Изучение антител в сыворотках больных ревматическими заболеваниями показало, что частота выявления антител к условно-патогенным бактериям у здоровых лиц составляет 37,8%. Достоверно чаще ($p < 0,0001$) были обнаружены антитела у больных РА (45,8%), СКВ (51%) и ССД (64,6%).

Частота обнаружения у больных ревматическими заболеваниями IgG антител к бактериальным антигенам, полученным из клеток различных условно-патогенных микроорганизмов, представлена в табл. 1. При СКВ достоверно чаще выявлялись антитела к S. aureus (57,1%), Streptococcus spp. (85,7%), E. coli (71,4%), Salmonella (35,7%), K. pneumoniae (100%); у лиц контрольной группы частота обнаружения аналогичных антител составляла соответственно 18,7; 53,1; 25, 6,2 и 62,5% ($p < 0,05$). Вместе с тем у больных СКВ снижалась частота обнаружения IgG-антител к менее патогенным коагулазоотрицательным эпидермальным стафилококкам (71,4%), а к сапрофитическим стафилококкам антитела не обнаруживались вовсе, в то время как у здоровых лиц антитела к S. epidermidis выявлены в 100% случаев, а к S. saprophyticus – в 46,9% ($p < 0,05$). При ССД чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), определялись IgG-антитела к S. aureus (75%), S. saprophyticus (91,7%), S. pneumoniae (91,7%), E. coli (83,3%), P. vulgaris (75%), Salmonella (75%). У больных РА антитела к E. coli, Salmonella (O-12), H. influenzae, K. pneumoniae были выявлены в 100% случаев, в то время как у лиц группы сравнения частота обнаружения этих антител была существенно ниже. В то же время у больных РА существенно реже определялись антитела к S. epidermidis (33,3%) и не обнаруживались антитела к S. saprophyticus, тогда как у лиц группы сравнения эти показатели равнялись 100 и 46,9% соответственно.

При ревматических заболеваниях в сыворотке крови пациентов обнаруживались IgG- антитела к бактериальным антигенам, существенно отличавшиеся по уровню от аналогичных данных у здоровых лиц (табл. 2). По сравнению с данными группы контроля при СКВ был достоверно увеличен уровень антител к антигенам S. aureus, S. epidermidis, E. coli и K. pneumoniae, в то время как к антигенам S. pneumoniae уровень антител был снижен, а к антигенам S. saprophyticus антитела у пациентов не вы-

являлись вообще. У больных ССД высокий уровень антител был отмечен к антигенам P. vulgaris и Salmonella. Наряду с этим уровень антител к Streptococcus spp. был снижен и не обнаруживались антитела к P. aeruginosa. У больных РА наблюдалось достоверное увеличение уровня антител к Streptococcus spp., E. coli и K. pneumoniae на фоне отсутствия антител к S. saprophyticus, S. pneumoniae, P. aeruginosa.

Таблица 1

Частота обнаружения IgG-антител к бактериальным антигенам у больных ревматическими заболеваниями

Антигены бактерий	Группы обследованных							
	Здоровые $n = 32$		Больные СКВ $n = 14$		Больные ССД $n = 12$		Больные РА $n = 24$	
	Частота определения IgG антител							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
S. aureus	6	18,7	8*	57,1	9*	75	6	25
S. epidermidis	32	100	10*	71,4	10	83,3	8*	33,3
S. saprophyticus	15	46,9	0*	0	11*	91,7	0*	0
S. pneumoniae	10	31,3	5	35,7	11*	91,7	0	0
Streptococcus spp.	17	53,1	12*	85,7	4	33,3	16	66,7
M. luteus	0	0	0	0	0	0	0	0
Ps. aeruginosa	5	15,6	2	14,3	0	0	0	0
E. coli	8	25	10*	71,4	10*	83,3	24*	100
P. vulgaris	10	31,3	8	57,1	9*	75	6	25
Salmonella (O-12)	2	6,2	5*	35,7	9*	75	24*	100
H. influenzae	20	62,5	11	78,6	10	83,3	24*	100
K. pneumoniae	20	62,5	14*	100	10	83,3	24*	100

Примечание. * – достоверность различий в частоте определения IgG антител с группой сравнения ($p < 0,05$), данные χ^2.

Таким образом, при ревматических заболеваниях существенно изменяется как частота выявления, так и уровень IgG-антител к различным бактериальным антигенам. Для СКВ, ССД и РА характерно повышение частоты обнаружения и уровня антител к условно-патогенным бактериям, что может быть обусловлено изменением микробиоценоза различных биотопов и колонизацией организма больных условно-патогенной микрофлорой [2]. В свою очередь повышение уровня IgG антител к бактериальным антигенам свидетельствует о снижении колонизационной резистентности индигенной микрофлоры и развитии дисбиоза. Следует отметить существенное увеличение уровня антител к K. pneumoniae при ревматических заболеваниях, достигающее диагностических значений и отражающее повышение активности гуморального иммунитета к условно-патогенным бактериям [3]. Высокий уровень IgG антител к нескольким видам условно-патогенных бактерий (S. aureus, E. coli, P. vulgaris, Streptococcus spp., K. pneumoniae) может свидетельствовать как о поликлональной стимуляции иммунного ответа при РЗ [3], так и об усилении иммунного ответа на возросшее антигенное воздействие условно-патогенных

микроорганизмов в результате развития дисбактериоза. В то же время снижение уровня антител и даже их отсутствие (например к S. saprophyticus, S. pneumoniae, P. aeruginosa) у больных отдельными ревматическими заболеваниями может быть связано с уменьшением соответствующей антигенной нагрузки в результате развития выраженных дисбиотических нарушений в организме пациентов.

Таблица 2

Уровень IgG-антител к бактериальным антигенам у ревматических больных

Антигены бактерий	Группы обследованных			
	Здоровые $n = 32$	Больные СКВ $n = 14$	Больные ССД $n = 12$	Больные РА $n = 24$
	Уровень IgG антител, ед. опт. плотности, M ± s			
S. aureus	0,15 ± 0,04	0,21 ± 0,04*	0,17 ± 0,10	0,17 ± 0,04
S. epidermidis	0,21 ± 0,06	0,30 ± 0,08*	0,23 ± 0,04	0,18 ± 0,06
S. saprophyticus	0,20 ± 0,11	0*	0,19 ± 0,05	0*
S. pneumoniae	0,13 ± 0,01	0,06 ± 0,03*	0,14 ± 0,11	0*
Streptococcus spp.	0,13 ± 0,07	0,16 ± 0,08	0,03 ± 0,01*	0,21 ± 0,08*
M. luteus	0	0	0	0
Ps. aeruginosa	0,05 ± 0,04	0,06 ± 0,05	0*	0*
E. coli	0,07 ± 0,02	0,17± 0,08*	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,02*
P. vulgaris	0,08 ± 0,03	0,10 ± 0,06	0,17 ± 0,09*	0,08 ± 0,02
Salmonella (O-12)	0,06 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,15 ± 0,01*	0,08 ± 0,02
H. influenzae	0,16 ± 0,07	0,18 ± 0,04	0,14 ± 0,05	0,22 ± 0,03*
K. pneumoniae	0,20 ± 0,06	0,30 ± 0,04*	0,22 ± 0,08	0,28 ± 0,04*

Примечание. * – достоверность различий в уровне IgG антител с группой сравнения ($p < 0,05$).

Наличие антител к антигенам условно-патогенных бактерий может также свидетельствовать о наличии носительства микробов в организме, а также о существовании явных или скрытых очагов бактериальной инфекции, отражать тригерную роль данных микроорганизмов при ревматических заболеваниях и их возможное участие в развитии коморбидных инфекций в условиях применения препаратов с иммуносупрессивным эффектом [1, 8].

Выводы

1 В сыворотке крови больных СКВ, РА, ССД достоверно повышена частота выявления IgG-антител к условно-патогенным бактериям, преимущественно к S.aureus, E.coli, Salmonella и K. pneumoniae.

2. При ревматических заболеваниях существенно возрастает уровнь IgG антител к антигенам S. aureus, S. epidermidis, E.coli и K. pneumonia у больных СКВ, Salmonella и P. vulgaris – ССД, Streptococcus spp., E. coli, H. influenza, K. pneumonia – у больных РА.

Список литературы

1. Инфекции и ревматические болезни: взгляд на проблему в начале XXI века / Б.С. Белов, Р.М. Балабанова, С.Г. Манукян [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2008. – №. 6. – С. 14–18.

2. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани / В.А. Романов, Н.П. Шилкина, М.Ю. Гульнева

[и др.] // Вестник Российской АМН. – 2008 – № 4. – С. 10–14.

3. Ястребова, Н.Е. Характеристика скрининг-иммуноферментного теста для определения антител к условно-патогенным бактериям / Н.Е. Ястребова., Н.П. Ванеева., Н.В.Цветкова // Аллергия, астма и клинич. иммунол. – 1999. – № 9. – С. 148–151.

4. Antibodies to Klebsiella O-antigens in patients with seronegative spondyloarthropaties / B. Nowak, V. Kowalski, B. Maczyńska // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2006. – Vol. 115, №3. – P. 203–209.

5. Autoantibodies that bind glomeruli: cross-reactivity with bacterial antigen / I.A. Chowdhry, C. Kowal, J. Hardin [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 8. – P. 2403–2410.

6. Ebringer A., Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity // J. Med. Microbial. – 2000. – Vol. 49, №4. – P. 305–311.

7. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to Proteus mirabilis and IgM antibodies to Escherichia coli are associated with early rheumatoid factor (RF)-positive rheumatoid arthritis / M.M. Newkirk, R. Goldbach-Mansky, B.W. Senior // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44, № 11. – P. 1433–1441.

8. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases / F. Atzeni, K. Bendtzen, F. Bobbio-Pallavicini [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, № 48. – P. 67–73.

9. Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from Proteus microbes / T. Rashid, K.S. Jayakumar, A. Binder // Clin. Exp. Rheumatol. – 2007. – Vol. 25, №2. – P. 259–267.

10. Safdar N., Maki D. Risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant S. aureus, Enterococcus spp., gram-negative bacilli, C. difficile and Candida // Annals of Int. Med. – 2002. – №11. – P. 341–365.

Рецензенты:

Благов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава»;

Шорманов Сергей Венедиктович, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава».

ANTIBODIES TO CONDITIONALLY PATHOGENIC BACTERIA IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Kulibin A.Yu., Gulneva M.Yu., Romanov V.A., Malafeeva E.V.

Yaroslavl state medical academy Roszdrava, Yaroslavl,
e-mail: ch-ma@mail.ru

The study of presence and level of antibodies to conditionally pathogenic bacteria in the blood patients with rheumatic diseases was performed. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for definition of the IgG antibodies to bacterial antigens. The increase of frequency of the detection and level of the IgG antibodies to conditionally pathogenic bacteria was revealed in patients with rheumatic diseases. The antibodies to antigens of microorganisms with more expressed pathogenic characteristics were detected significantly frequently.

Keywords: rheumatic diseases, antibodies to bacterial antigens, conditionally pathogenic bacteria

УДК:[616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ НА ФОНЕ КВИНАПРИЛА

Медведев И.Н., Гамолина О.В.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: zsyu@046.ru

Цель работы – исследовать возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ с помощью длительного приема ингибитора АПФ квинаприла.

Установлено, что применение квинаприла у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель улучшает биохимические особенности плазмы и эритроцитов пациентов. Прием квинаприла лицами с АГ и НТГ уменьшает деформируемость эритроцитов и снижает их способность к агрегации, не позволяя им однако приближаться к значениям контроля.

Ключевые слова: реологические свойства эритроцитов, артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе, квинаприл

Течение крови по сосудистому руслу в основном связано с особенностями эритроцитов, формирующимися под действием обменных и гемодинамических условий, существующих в организме. Существенно эти свойства эритроцитов влияют на гемодинамику в мелких сосудах, обусловливая доставку необходимого количества кислорода к тканям [4]. Возникновение внутрисосудистого тромбообразования является серьезным осложнением все более распространяющейся в цивилизованных странах артериальной гипертонии (АГ) [3], риск который значимо возрастает при наличии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) [7]. При этом у больных АГ с НТГ, ухудшающиеся реологические свойства эритроцитов нельзя считать до конца изученными [4].

Ввиду распространенности АГ с НТГ и необходимости длительного приема пациентами гипотензивных средств [3], становится очевидна необходимость оценки влияния на реологические свойства крови наиболее показанных им ингибиторов АПФ, и в частности, применяемого из них квинаприла.

Цель работы – исследовать возможность коррекции нарушений реологических свойств эритроцитов у больных АГ с НТГ с помощью длительного приема ингибитора АПФ квинаприла.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 24 больных АГ 1-2 степени с НТГ, риск 3 (критерии ДАГ3 (2008), среднего возраста (47,3 ± 2,8 года). Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме оценивали по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы «Агат-Мед» и ацилгидроперекисей (АГП) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Для оценки антиокислительного потенциала жидкой части крови определяли ее антиокислительную активность по Волчегорскому И.А. и соавт. (2000).

В отмытых и ресуспендированных эритроцитах количественно оценены уровни холестерола (ХС) энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагно-

стикум» и общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию в них фосфора (Колб В.Г., 1982) с последующим расчетом отношения ХС/ОФЛ.

Состояние внутриэритроцитарного ПОЛ определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты в отмытых и ресуспендированных эритроцитах по Кубатиеву А.А., Андрееву С.В. (1979) и содержанию ацилгидроперекисей (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983). Активность внутриэритроцитарных антиоксидантных ферментов устанавливали для каталазы и супераксиддисмутазы (СОД) (Чевари С.И. др., 1991).

Оценивая количественно содержание и соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов с использованием световой фазово-контрастной микроскопии клеток производился расчет индекса трансформации (ИТ), индекса обратимой трансформации (ИОТ), индекса необратимой трансформации (ИНОТ), индекса обратимости (ИО) (Назаров С.Б., 1995).

Агрегацию эритроцитов определяли с помощью светового микроскопа, путем подсчета в камере Горяева количества агрегатов эритроцитов, числа агрегированных и неагрегированных эритроцитов во взвеси отмытых эритроцитов в плазме крови. Производилось вычисление среднего размера агрегата (СРА), показателя агрегации (ПА), процента неагрегированных эритроцитов (ПНА). В качестве показателя деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности (ИР) (Назаров С.Б., 1995).

С целью коррекции артериального давления всем больным назначался препарат квинаприл в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 4, 12 и 52 недели терапии. Статистическая обработка полученных результатов велась с использованием t-критерия Стьюдента [9].

Результаты исследования

Проведение больным 52-недельной гипотензивной терапии не сопровождалось побочными эффектами. Исходные цифры артериального давления у пациентов составляли – систолическое – 174,6 ± 3,2 мм рт. ст, диастолическое – 99,2 ± 2,3 мм рт. ст. Через 2 недели лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 133,6 ± 3,8 мм рт. ст., диастолическое – 88,3 ± 2,8 мм рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У лиц, принимавших квинаприл, не было выявлено достоверной динамики липидного состава эритроцитов. Так, на фоне 4-недельного курса лечения квинаприлом содержание ХС в мембранах красных кровяных телец было зарегистрировано на уровне 1,24 ± 0,016 мкмоль/10^{12} эр., а ОФЛ составило 0,63 ± 0,018 мкмоль/10^{12} эр. при градиенте ХС/ОФЛ их мембран 1,96 ± 0,013, что практически соответствовало исходным значениям.

Через 12 недель терапии квинаприлом содержание ОФЛ в мембранах эритроцитов достоверно не изменилось. Динамика соотношения ХС/ОФЛ эритроцитов, составившего к концу 12-недельной терапии – 1,94 ± 0,019, оказалась недостоверной. Дальнейший прием препарата не вызвал у больных к году наблюдения достоверной динамики липидного градиента мембран эритроцитов.

Таким образом, 52-недельное применение квинаприла у больных АГ с НТГ не оказывает влияния на уровень ХС и ОФЛ в мембранах эритроцитов.

Прием квинаприла оказывал позитивное влияние на активированное внутриэритроцитарное ПОЛ, повышая исходно пониженную антиоксидантную защиту красных кровяных телец у больных АГ с НТГ (каталаза 7620,0 ± 16,0 МЕ/10^{12} эр., СОД 1600,0 ± 3,19 МЕ/10^{12} эр.). Так, через 4 недели лечения отмечено небольшое усиление активности каталазы и СОД эритроцитов, что способствовало незначительному снижению содержания в них АГП с 4,42 ± 0,16 $Д_{233}$/10^{12} эр. до 4,39 ± 0,16 $Д_{233}$/10^{12} эр.). Базальный уровень МДА в красных кровяных тельцах также изменился незначительно (с 1,68 ± 0,12 нмоль/10^{12} эр. до 1,61 ± 0,28 нмоль/10^{12} эр.).

Дальнейшее лечение больных квинаприлом позволило достичь дополнительной положительной динамики активности каталазы (7950,0 ± 17,5 МЕ/10^{12} эр.) и СОД (1730,0 ± 9,30 МЕ/10^{12} эр.), обеспечивающей понижение ПОЛ в эритроцитах.

Так, через 12 недель приема больными квинаприла содержание первичных продуктов ПОЛ – АГП достигло 4,32 ± 0,18 $Д_{233}/10^9$ эр., а вторичных – базальный МДА –1,52 ± 0,14 нмоль/10^9 эр. Продолжение приема пациентами квинаприла достоверно не повлияло на уровень ПОЛ и антиоксидантной защиты эритроцитов к 1 году наблюдения.

Таким образом, 52-недельный прием квинаприла больными АГ с НТГ ослабляет активность ПОЛ эритроцитов благодаря усилению в них ферментов антиокисления, не позволяя приблизить их к уровню контроля.

У больных АГ с НТГ на фоне приема ими квинаприла отмечено постепенное нарастание в потоке крови уровня дискоидных форм эритроцитов, достигшее уровня достоверности к 12 недели лечения с дальнейшей небольшой позитивной тенденцией до года лечения. У пациентов в течение первых 12 недель терапии отмечено также понижение суммарного количества обратимо и необратимо измененных форм эритроцитов ($p < 0,05$), дополнительно незначительно понижающихся к 1 году наблюдения. Суммарное их уменьшение в течение 52 нед. приема препарата составляло 22,2 и 24,3%, соответственно сопровождаясь постепенным уменьшением ИТ с 0,43±0,19 перед началом терапии до 0,34 ± 0,15 ($p < 0,01$) к 12 недели и легкой дальнейшей тенденцией к уменьшению до года наблюдения.

Уменьшение содержания обратимо измененных эритроцитов у наблюдаемых пациентов определило снижение ИОТ за 12 недель терапии на 30,7%, сохраняясь в последующем на достигнутом уровне до конца лечения.

У лиц с АГ и НТГ, получавших квинаприл, в крови неуклонно понижалось количество необратимо измененных эритроцитов, что обеспечивало за год лечения уменьшение ИНОТ на 39,1% при суммарном нарастании ИО на 24,2%, что указывало на достигнутое понижение числа обратимо и необратимо измененных эритроцитов.

Учет показателей агрегации эритроцитов у больных, получавших квинаприл, выявил ее постепенное ослабление по мере лечения. Так, в результате проведенной терапии у больных отмечено снижение ($p < 0,01$) суммы эритроцитов в агрегате, понижение СРА и количества самих агрегатов при постепенном нарастании величины свободно лежащих эритроцитов к 52 недели терапии до 178,1 ± 0,45 клеток.

Сходная направленность динамики отмечена для ПА, достигшего к 52 недели лечения у больных 1,23 ± 0,09, вследствие снижения за весь период наблюдения на 9,5%. Это сопровождалось у пациентов на фоне лечения постепенным увеличением ПНА, составившем за 12 недели лечения 72,1% при дополнительном незначительном его увеличении к 1 году терапии.

Таким образом, у больных АГ с НТГ прием квинаприла оказывает оптимизирующее влияние на реологические свойства эритроцитов, максимально проявляющиеся к 12 недели терапии с последующей незначительной позитивной динамикой их показателей до года лечения.

Обсуждение

Формирование АГ с НТГ сопровождается сложными обменными сдвигами с неизбежным нарушением реологических свойств эритроцитов [4, 7]. Гемодинамические сдвиги и ослабление АОА плазмы ведут к активации ПОЛ в жидкой части крови, негативно влияя на внешние мембраны эритроцитов [3]. Депрессия ферментов антиокисления красных кровяных телец обусловливает нарастание в них продуктов ПОЛ, что в сочетании с перегруженностью их мембран ХС способствует дополнительному ухудшению их реологических и функциональных свойств. В этой связи у пациентов в кровотоке увеличивается количество обратимо и необратимо измененных форм

эритроцитов при снижении дискоцитов. Нарушение цитоархитектоники эритроцитов ведет к повышению агрегатообразования красных кровяных телец [8], существенно ухудшая реологические свойства крови, снижая перфузию внутренних органов и, в первую очередь, сердца, утяжеляя тем самым течение АГ и усугубляя НТГ.

Прием включенными в исследование больными квинаприла не влияло на липидный состав мембран эритроцитов, сохраняя в них излишнее содержание ХС и, тем самым, повышенную жесткость при прохождении через микроциркуляторное русло. Вместе с тем применяемая гипотензивная терапия способствовала выраженной активации антиоксидантной защиты жидкой части крови и эритроцитов с ослаблением в них ПОЛ. Достигаемые биохимические сдвиги на фоне терапии квинаприлом сопровождались достоверной позитивной динамикой цитоархитектоники эритроцитов с выраженным снижением содержания их активированных форм, однако, не позволяя достичь уровня здоровых людей. Это сопровождалось понижением агрегационной способности эритроцитов, также не достигшей уровня контроля и не позволившей нормализовать перфузию внутренних органов, при этом сохраняя высокую вязкость крови и недостаточно оптимизируя ее жидкостные свойства, что не давало возможность устранить риск развития тромбообразования.

Таким образом, применение квинаприла способно понизить у больных АГ с НТГ выраженность деформационных изменений и агрегационной активности эритроцитов, не позволяя достичь значений контроля за 52 недели лечения и обеспечить, тем самым, оптимальную перфузию внутренних органов и эффективную профилактику у них сосудистых осложнений.

Выводы

Терапия квинаприлом больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе в течение 52 недель способна улучшать биохимические особенности их плазмы и эритроцитов.

Назначение квинаприла лицам с АГ и НТГ улучшает деформируемость и снижает их способность к агрегации, не позволяя при этом данным показателям приблизиться к значениям контроля в течение года наблюдения.

Список литературы

1. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. – 167 с.

2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.

3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. – М.: Эко-Пресс, 2010. – 117 с.

4. Киселев А.М., Клушков В.С., Сторожок С.А. О механизмах регуляции способности эритроцитов к упругой деформации // Вестник Уральской медицинской академии. – 2006. – Т. 3. – С. 39–40.

5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1982. – 367 с.

6. Кубатиев А.А., Андреев А.А. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414–417.

7. Медведев И.Н., Гамолина О.В. Гемостаз и его коррекция гипотензивными средствами у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе. – М., 2009. – 185 с.

8. Назаров С.Б. Закономерности развития эритрона белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе: автореферат на звание д-ра мед. наук. – М., 1995. – 47 с.

9. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях / М.В. Углова, Б.А. Углов, В.В. Архипов, Т.В. Горшкова, Н.А. Петунина, Т.Л. Оль, М.А. Прохуровская, С.И. Шубин. – Куйбышев: Куйбышевское книжное издательство, 1982. – 46 с.

10. Чевари С., Андял Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.

Рецензенты:

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №2 Курского государственного медицинского университета;

Жукова Л.А., д.б.н.. профессор, зав. кафедрой эндокринологии Курского государственного медицинского университета.

RHEOLOGICAL OF FEATURE ERYTHROCYTE AT THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INFRINGEMENT OF TOLERANCE TO GLUCOSE ON A BACKGROUND QUINAPRIL

Medvedev I.N., Gamolina O.V.

Kursk institute of social education (branch) of the Russian state social university, Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

The purpose of the work was to study the possibility of correcting violations of the rheological properties of red blood cells in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism with long-term use quinapril.

The use of quinapril in hypertensive patients with disorders of glucose metabolism in 52 weeks improved the biochemical properties of plasma and red blood cells of patients. Receiving quinapril persons with hypertension and impaired glucose metabolism decreased the deformation of red blood cells and reduces their ability to aggregate.

Keywords: rheological properties of red blood cells, arterial hypertension, glucose metabolism, quinapril

УДК 616.34-005.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С УЧЕТОМ КОМПЬЮТЕРНОГО ПРОГНОЗА ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

[1]Могила А.И., [2]Горшенин Т.Л., [3]Кисленко А.М., [4]Сидоренко В.А., [5]Смирнов А.А., [6]Русакевич К.И., [5]Смирнов А.А.

[1]Новгородский государственный университет им. Я. Мудрого, Великий Новгород, e-mail: aimogila@yandex.ru;
[2]Санкт-Петербургский госпиталь ветеранов войн, Санкт-Петербург;
[3]Центральный военный клинический госпиталь ВВС, Красногорск;
[4]Госпиталь ГУВД по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург;
[5]МУЗ «Выборгская городская больница», Выборг;
[6]ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава», Санкт-Петербург

В работе проанализирована эффективность использования компьютерной программы прогноза течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В результате исследования установлено, что проведение консервативного лечения у пациентов с заранее прогнозируемым осложненным течением заболевания достоверно позволяет снизить ($p < 0,05$) вероятность осложнений язвенной болезни кровотечением. Данное осложнение на фоне превентивного консервативного лечения констатировалось лишь в 36% больных. Однако, несмотря на успехи консервативных мероприятий при оказании медицинской помощи данной категории пациентов, терапия должна использоваться только в случае отказа пациентов от хирургического лечения или невозможности его проведения по каким-либо другим причинам.

Ключевые слова: кровотечение, язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка

Введение. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) относится к группе наиболее распространенных заболеваний среди взрослого населения. Частота ее встречаемости в популяции составляет в среднем от 7 до 15% [1]. Только в России на учете находятся около 3 млн больных язвенной болезнью [2], каждый десятый, из которых, оперирован по причине осложнения этого заболевания [3, 4].

За последние несколько десятилетий существенно изменились возможности обследования и лечения больных язвенной болезнью. В частности, усовершенствованы эндоскопические технологии, созданы и успешно используются новые лекарственные средства, разработаны оригинальные схемы эрадикационной терапии [5, 6]. Существенный прогресс отмечается также в обследовании и лечении больных кровоточащей язвой двенадцатиперстной кишки, которая является наиболее частой причиной развития состояний внутреннего кровотечения (30–35% случаев) [7, 8].

Однако, несмотря на широкое внедрение эндоскопических методов в медицинскую практику со всеми их возможностями быстрой и достоверной верификации источника кровотечения с лечебным воздействием непосредственно на кровоточащую язву, а также разработки критериев выбора хирургических операций, результаты ока-

зания медицинской помощи нередко остаются неудовлетворительными [9]. Частота случаев летальных исходов по причине острых кровотечений язвенной этиологии занимает второе место после панкреонекроза при острых заболеваниях живота [10]. В связи с этим проблема оказания медицинской помощи больным при кровотечении из дуоденальной язвы еще далека от решения, а вопросы улучшения качества лечебных мероприятий таким пациентам требуют дальнейшего изучения.

Цель работы состояла в изучении возможностей предотвращения кровотечения из язвы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных с прогнозируемым осложненным течением заболевания при их отказе от хирургического лечения.

Материалы и методы

Для оценки эффективности предотвращения развития кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки при его прогнозе была обследована группа пациентов неосложненной дуоденальной язвой из 132 человек, у которых, по данным компьютерной программы «Прогноз в гастроэнтерологии», прогнозировалось кровотечение из язвы. Достоверность используемой программы составляет 80%. Пациенты исследуемой группы находились под диспансерным наблюдением врачей центральных районных больниц Ленинградской области (71 чел.) и Областной клинической больницы (61 чел.). До обследования ни у одного из больных этой группы эпизодов кровотечения в анамнезе не было и хирургическое лечение не проводилось. Однако большинство из них отмечали проявления язвенной болезни в течение 3–5 лет и более. Длительность язвенного анамнеза у больных данной группы представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сведения о длительности анамнеза заболевания у больных язвой ДПК

Длительность анамнеза, лет	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–10
Число больных, чел	1	1	9	19	29	31	22	11	9

Большинство больных, у которых прогнозировалось развитие кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки, составили мужчины в возрасте от 31 до 40 лет (31%) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных язвой двенадцатиперстной кишки по полу и возрасту

Возраст, лет	Число больных, которым проводилось лечение, чел		Всего
	мужчины	женщины	
до 20	8	2	10
21–30	19	5	24
31–40	31	10	41
41–50	29	9	38
51–60	12	2	14
более 60	4	1	5
Всего	103	29	132

Соотношение мужчин и женщин составило в среднем 1 : 4, что соизмеримо с таковым при неосложненном течении дуоденальной язвы. Это, вероятно, свидетельствует о том, что пол пациента существенно не влияет на течение язвенной болезни в отношении ее осложнения кровотечением.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом неблагоприятных результатов компьютерного прогноза всем пациентам с язвенной болезнью ДПК было предложено хирургическое лечение. В 34 случаях больные согласились на выполнение им хирургического лечения, остальные – от оперативного вмешательства отказались (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных дуоденальной язвой с учетом проводимого им лечения

Число больных, которым проводилось лечение, чел			
оперативное		консервативное	
мужчины	женщины	мужчины	женщины
-	-	8	2
3	1	16	4
8	2	23	8
11	4	18	5
3	1	9	1
1	-	3	1
26	8	77	21
34		98	

В плановом порядке в превентивных целях хирургическое лечение проведено 34 пациентам (25,7 %). Виды проведенных операций отражены в табл. 4. Эндовидеоваготомия, дополняемая пилоропластикой, была выполнена 21 чел., резекция желудка проводилась в 12 случаях и ваготомия с антрумэктомией проведена 1 пациенту. У всех больных послеоперационный период протекал благоприятно, летальных исходов не было. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение врачей-терапевтов по месту жительства.

Таблица 4

Виды проведенных вмешательств больным, у которых кровотечение из язвы прогнозировалось по результатам компьютерного тестирования

Виды операции	Число наблюдений, чел
Эндовидеоваготомия с пилородилятацией	21
Резекция желудка	12
Ваготомия с антрумэктомией	1
Всего	34

В 98 случаях (74,3 %) пациенты, несмотря на высокую степень вероятности осложнения язвенной болезни кровотечением по данным компьютерного тестирования, от оперативного лечения отказались. Им на момент обострения заболевания был проведен курс консервативного лечения с учетом возможного неблагоприятного прогноза: анта-

циды, омепразол – первая доза 80 мг в виде болюса, далее инфузионно по 8 мг в час в течение 72 часов, затем в капсулированном виде внутрь, сукральфат по 2 г каждые 6 часов, актовегин внутривенно капельно по 250 мл раствора для инфузий со скоростью 2-3 мл/мин 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, затем в течение 1 месяца актовегин по 1-2 драже 3 раза в сутки перед едой, эрадикационная терапия при положительной верификации Helicobacter pylori, физиотерапевтическое лечение. В случае диагностики рецидива язвенной болезни проводился повторный курс консервативного лечения.

За больными обеих групп наблюдали 3 года. В течение этого периода сведения имеются о 117 пациентах (о 31, перенесших оперативное лечение язвенной болезни, и о 86 пациентах, лечившихся исключительно консервативными методами). Из 15 больных, с которыми контакт был прерван, 2 человека умерли от причин, не связанных с язвенной болезнью, 4 больных сменили место жительства и 9 пациентов прекратили переписку по неизвестным причинам.

В течение трехлетнего периода наблюдения за пациентами, перенесшими хирургическое лечение (31 чел.), осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки кровотечением не наблюдалось ни в одном случае. Большинство больных считали себя вылечившимися, т.к. у них не было клинических проявлений язвенной болезни. При анализе отдаленных результатов по Визику к I группе отнесены 26 пациентов, ко II группе – 3 больных и к III группе – 2 человека, которым выполнялась резекция желудка. Больных, которых можно было бы отнести к IV группе по Визику, не было (рис. 1).

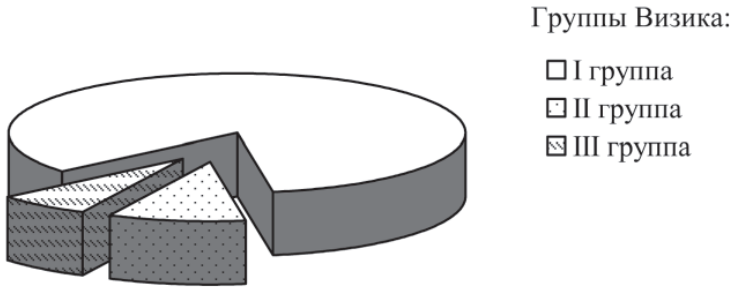


Рис. 1. Результаты хирургического лечения больных язвой двенадцатиперстной кишки, у которых прогнозировалось кровотечение из язвы

Наиболее часто в отдаленном периоде после операции отмечались диспептические расстройства и периодические неинтенсивные боли в животе, которые регулировались соблюдением диетических рекомендаций.

Мы также располагаем 3-летними сведениями о 86 больных, которые отказались от хирургического лечения. Все эти больные были предупреждены о прогнозируемой возможности осложнения их заболевания кровотечением.

В течение 3-х лет после выписки из стационара в 88% случаях больные, отказавшиеся от проведения оперативного лечения заболевания, несмотря на систематически проводимую противоязвенную терапию с учетом неблагоприятного прогноза, продолжали страдать язвенной болезнью. В течение этого периода язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки осложнилась кровотечением у 31 больного (36% случаев), у 21 пациента заболевание осложнилось перфорацией язвы и в 3 случаях развилась пенетрация (рис. 2). Все больные были оперированы по экстренным показаниям. Летальность среди пациентов этой группы составила 17%.

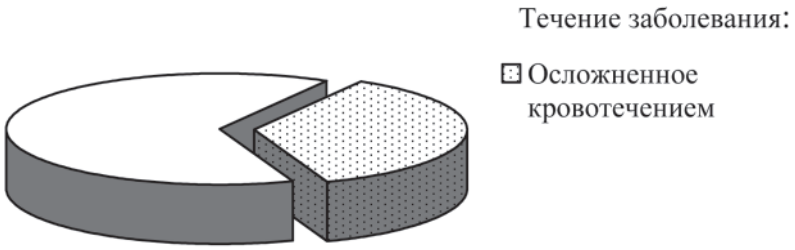


Рис. 2. Течение язвенной болезни ДПК при прогнозе кровотечения из язвы у больных, отказавшихся от хирургического лечения

Учитывая, что достоверность компьютерной программы прогнозирования течения язвенной болезни составляет 80%, представленные сведения могут свидетельствовать о том, что разработанная медикаментозная терапия достоверно ($p < 0,05$) снижает риск развития дуоденального кровотечения у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Заключение

Прогнозирование течения язвенной болезни возможно. Возможен прогноз и кровотечения из язвы. Это позволяет своевременно, еще до осложнения заболевания кровотечением, выполнить оперативное вмешательство и улучшить качество жизни пациентов, обреченных на постоянное медикаментозное лечение или на проведение им операции по экстренным показаниям в условиях развившегося осложнения. Это даёт возможность полагать, что проведение превентивного хирургического лечения больным, у которых по данным компьютерного тестирования прогнозируется кровотечение, оправдано.

В 93% наблюдений пациентов после проведенного им хирургического лечения можно было отнести к I и II группам по градации Визика. Данное обстоятельство указывает на высокую эффективность как используемой программы прогнозирования течения и исхода заболевания, так и оперативных мероприятий у больных с прогнозируемым осложненным течением язвенной болезни.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, отказавшихся от хирургического лечения, проведение целенаправленной медикаментозной терапии достоверно ($p < 0,05$) снижало количество осложнений язвенной болезни кровотечением. У этой категории пациентов, несмотря на прогноз развития кровотечения, данное осложнение констатировалось лишь в 36% случаев.

Однако, несмотря на положительные успехи консервативных мероприятий при оказании медицинской помощи таким пациентам, оно должно использоваться только в случае отказа пациентов от хирургического лечения или невозможности его проведения по каким-либо другим причинам.

Список литературы

1. Демина Е.И. Изменение физического статуса и качества жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения пантопразолом / Е.И. Демина, И.И. Белова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 16–20.

2. Страчунский, Л.С. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты много центрового российского фармакоэпидемиологического исследования / Л.С. Страчунский, В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, №6. – С. 16–21.

3. Осипов В.В. Нейросенсорная модель определения лечебной тактики у больных язвенной болезнью / В.В. Осипов, В.П. Петров, С.В. Есин, Е.Н. Тимин // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 8–13.

4. Бакулев Н.В. Социально-экономическая значимость внедрения новых технологий в практику лечения гастродуоденальных язв / Н.В. Бакулев, Г.К. Наседкин // Экономика здравоохранения. – 2004. – Т. 82, № 3. – С. 22-25.

5. Furuta T. Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori Infection / T. Furuta, D.Y. Graham // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol.39, №3. – P. 465–480.

6. O'Connor A. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010 / A.O'Connor, J.P. Gisbert, D. McNamara, C. O'Morain // Helicobacter. – 2010. – № 1. – P. 46–52.

7. Шехтман М.М. Кровотечения из органов пищеварения / М.М. Шехтман, О.В. Козинова // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 12–16.

8. Arkkila P.E., Seppala K., Kosunen T.U. et al. Helicobacter pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers / P.E. Arkkila, K. Kosunen, T.U. Seppala et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – №17 (1). – P. 93–101.

9. Чернооков А.И. Тактика хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением / А.И. Чернооков, Б.А. Наумов, Е.Н. Белых, Е.С. Сильчук, А.Ю. Катаев // Анналы хирургии. – 2010. – № 1. – С. 12–16.

10. Возгомент А.О. Хирургическая тактика и причины летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях / А.О. Возгомент, В.Н. Репин, И.М. Ткаченко, Т.Ю. Кравцова, Л.М. Костылев // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 27–30.

Рецензенты:

Мовчан К.Н., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского Государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», профессор кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского ГОУ ДПО «СПбМАПО» Росздрава;

Ганапольский В.П., д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

COMPARATIVE RESULTS OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF DUODENAL ULCER COMPLICATED WITH BLEEDING BASED ON COMPUTER FORECAST

[1]Mogila A.I., [2]Gorshenin T.L., [3]Kislenko A.M., [4]Sidorenko V.A., [5]Smirnov A.A., [6]Rusakevich K.I., [5]Smirnov A.A.

[1]Novgorod State university of J. Mudrogo, Veliky Novgorod;
[2]St.-Petersburg hospital of veterans of wars, St.-Petersburg;
[3]Central Military Clinical Hospital of the Air Force, Krasnogorsk;
[4]Hospital of the Municipal Department of Internal Affairs across St.-Petersburg and Leningrad region, St.-Petersburg;
[5]The Vyborg city hospital, Leningrad region, Vyborg;
[6]The St.-Petersburg State medical university of acad. I.P. Pavlova Roszdrava, St.-Petersburg,
e-mail: aimogila@yandex.ru

The study examines the effectiveness of using the computer program prognosis of duodenal ulcer. The study found that drug therapy of patients with poor prognosis of the disease significantly reduced the number of complications of peptic ulcer bleeding ($p < 0,05$). This complication was ascertained only in 36% of patients. However, despite the positive achievements of conservative measures in the care of these patients, it should be used only in case of failure of patients to surgical treatment, or the inability of its holding for any other reason.

Keywords: bleeding, peptic ulcer, duodenum

УДК: 611.37:612.65:616-092.4

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СО СМЕЖНЫМИ ОРГАНАМИ

Молдавская А.А., Савищев А.В.

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросу о топографо-анатомических корреляциях поджелудочной железы у эмбрионов, плодов, новорожденных и детей различных возрастных групп. Изложены суждения различных авторов, касающиеся изменения формы, топографии поджелудочной железы и уровней ее расположения в брюшной полости в процессе формирования организма в указанные возрастные периоды.

Ключевые слова: эмбрион, поджелудочная железа

Аналитический обзор литературы по вопросу о топографо-анатомических корреляциях закладки поджелудочной железы в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе человека позволяет прийти к заключению об отсутствии исчерпывающей информации и о разноречивых суждениях отечественных и зарубежных исследователей о характере и сроках формирования зачатков указанного отдела пищеварительной трубки. В связи с этим на протяжении пренатального онтогенеза имеется дефицит сведений об изменении топографо-анатомических взаимоотношений поджелудочной железы, о ее синтопии, скелетотопии ввиду асинхронного роста и развития прилегающих органов пищеварительной трубки в эмбриональном и предплодном периодах онтогенеза. Не выявлены четкие критерии в становлении критических периодов в развитии будущих отделов пищеварительного тракта, в частности, поджелудочной железы [1, 2, 11].

В предплодном периоде пренатального онтогенеза закладка поджелудочной железы располагается в толще дорсальной брыжейки, представлена системой ветвящихся в мезенхиме эпидермальных трубочек и находится в тесной топографической близости с закладкой двенадцатиперстной кишки [4, 11].

Отмечается интенсивное увеличение объема железистой ткани железы. Увеличение массы железы обусловлено энергичным процессом новообразования ацинусов и панкреатических долек. Что касается панкреатических протоков, то отмечается интенсивное увеличение их количества. Возрастает также количество ответвлений от главного до добавочного протока и усложняется их ветвление. Следует отметить нестабильность роста всех компонентов органа. Топографо-анатомически поджелудочная железа контактирует с закладкой желудка, каудальнее стенки которого располагаются петли тонкой кишки. Просветы петель тонкой кишки имеют звездчатую форму и относительно тонкую стенку. Вентрально находится закладка двенадцатиперстной кишки, расположенная в паренхиме правой доли печени. Закладки поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки представляют собой единый комплекс органов [5, 6, 11]. Продолжается смещение поджелудочной железы в каудальном направлении по отношению к позвонкам. Дугообразное положение органа сменяется косовосходящим.

В литературных источниках имеется недостаточная информация о скелетотопических уровнях расположения закладки подже-

лудочной железы на ранних стадиях эмбриогенеза. Так, если у зародышей 6 недель поджелудочная железа располагается на уровне VII-VIII грудных позвонков, то к концу эмбрионального периода единая закладка смещается до уровня XII грудного позвонка. Этот процесс объясняется усиленным ростом краниальной части зародыша [2].

Следует отметить, что на данный процесс оказывают влияние и смежные органы, расположенные в брюшной полости. Смещение хвоста железы происходит вследствие увеличения большой кривизны желудка и изменения топографии селезенки [5].

Уровень расположения панкреатической закладки у зародыша 7 мм – соответствует 11–13 склеротомам, у зародыша 13,5 мм – 19–20 склеротомы, у предплодов 37 мм она располагается на уровне 19-го склеротома. По мере развития поджелудочная железа смещается в каудальном направлении. Так, если головка ее у эмбриона 7 мм располагается на уровне 3–4 грудных позвонков, то у предплода 20 мм она лежит на уровне 1-го поясничного позвонка [12].

У зародышей от 2,1 до 48 см головка органа проецируется от 12-го грудного до 2-го поясничного позвонка [18].

У новорожденного поджелудочная железа располагается на уровне 12-го грудного позвонка. У плодов 6 месяцев железа весит 0,5 г; в 8 месяцев ее вес составляет 1,27 г, у новорожденного – 3–4 г и в 5 лет – 36 г [8].

Имеются также сведения об изменении веса поджелудочной железы [13, 18]. Вес поджелудочной железы у детей первых месяцев жизни нарастает в основном за счет увеличения имеющихся ацинозных клеток, а в дальнейшем – за счет образования новых ацинусов.

Благодаря ультразвуковой эхографии достаточно широко изучена топография и форма поджелудочной железы у детей старшего возраста и взрослых [16]. Изменения формы и топографии поджелудочной железы в пренатальном онтогенезе представлены в единичных работах. Установлено, что у новорожденных поджелудочная железа на разрезе имеет призматическую форму [17].

Железа плодов и новорожденных на разрезе имеет форму «уплощенного цилиндра» [23].

Встречается также овальная форма поджелудочной железы [7].

Внешние очертания поджелудочной железы сравниваются с «молотком», «языком собаки», «рыболовным крючком», «дугой», «запятой», определяется ее S-образный изгиб, форма прямого трехгранника [7, 12, 14, 19].

Отмечено, что у плодов поджелудочная железа передней поверхностью прилегает к двенадцатиперстной кишке и желудку, задней поверхностью соприкасается с нижней полой веной, воротной веной. Верхним краем железа граничит с хвостатой долей печени, селезеночной артерией и веной. Нижний край соприкасается с петлями тонкой кишки. Хвост железы примыкает к передней поверхности левого надпочечника, верхней трети левой почки, достигает ворот селезенки. Брыжейка поперечной ободочной кишки прикрепляется к переднему краю тела и хвоста поджелудочной железы. Тело и хвост поджелудочной железы участвуют в образовании задней стенки сальниковой сумки, с которой соприкасаются передней и нижней поверхностями. Головка органа в большинстве случаев лежит экстраперитонеально [3, 9, 10, 12, 15, 20, 21, 22, 24].

Изменение топографии поджелудочной железы объясняется неодинаковым ростом прилегающих к ней органов. Эта закономерность отмечена и в раннем постнатальном онтогенезе [7, 8, 14].

Обобщая данные, полученные в результате детального анализа отечественной и зарубежной литературы по вопросу о топографо-анатомических корреляциях закладки поджелудочной железы на этапах онтогенеза, необходимо прийти к заключению, что выводы, представленные в работах морфологов, отличаются недостаточной информацией и не содержат детальных сведений об изменении локализации, формы и синтопии

поджелудочной железы в зародышевом и предплодном периодах пренатального онтогенеза, следовательно, не отражают в полной мере структурные преобразования производных пищеварительной трубки.

Список литературы

1. Ахрамов Э.Х. Анатомо-топографические характеристики поджелудочной железы и обоснование хирургических вмешательств при деструктивных формах панкреатита / Э.Х. Ахрамов, О.И. Васильева, В.Х. Габитов // Морфология. – 2008. – №4. – С. 20–23.

2. Ахтемийчук Ю.Т. Морфогенез и эмбриотопография поджелудочной железы человека. – Черновцы, 1996. – 23 с.

3. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. – М.: Медицина, 1978. – 231 с.

4. Железнов Л.М. Гистотопографические взаимоотношения головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки / Л.М. Железнов, С.Н. Ляшенко // Морфология, 1998. – №3. – С. 48.

5. Железнов Л.М. Внутриорганная трехмерная гистотопография поджелудочной железы // Морфология. – 2000. – №3. – С. 46.

6. Каган И.И. Основы клинической анатомии поджелудочной железы: учебное пособие / И.И. Каган, Л.М. Железнов. – Оренбург, 2003. – 53 с.

7. Кайсарьянц Г.А. Развитие поджелудочной железы у человека после рождения // Тр. Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Л., 1951. – С. 167–168.

8. Китайгородская О.Д. Эволюция структуры и функции желудка и поджелудочной железы // Бюл. эксперим. биол.и медицины. – М., 1945. – Т.19, №1–2. – С. 48–51.

9. Козырь Н.Н. Поджелудочная железа на ранних стадиях эмбрионального развития человека // Труды АГМИ.-Т.21.– Волгоград, 1974. – С. 87–89.

10. Круцяк В.Н. Эмбриотопографическое становление внутренних органов и структур туловища в пренатальном онтогенезе человека / В.Н. Круцяк, В.И. Проняев, Ю.Т. Ахтемийчук // Морфология. – 1993. – Т. 105, №9–10. – С. 77.

11. Молдавская А.А. Эмбриогенез органов пищеварительной системы человека // Атлас. – М., 2006. – 175 с.

12. Ногаллер М.Л. Развитие поджелудочной железы, ее нервов и сосудов в эмбриональном периоде у человека // Труды 8-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. – М, 1971. – Ч.2. – С. 279–282.

13. Сидорова В.Ф. Постнатальное развитие поджелудочной железы у белых крыс. / В.Ф. Сидорова, А.Г. Бабаева // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1968. – Т.65, №5. – С. 105–109.

14. Худайбердыев Р.И. Микрососудистое русло поджелудочной железы / Р.И. Худайбердыев, Б.А. Хидоятов, П.Ю. Юнусходжаев // Морфология. – М., 1994. – Т. 106, Вып. №1–3. – С. 115–124.

15. Щуркус В.Э. Развитие поджелудочной железы в антенатальном онтогенезе. // Регуляция морфогенеза и регуляция пищеварительных желез. – 1980. – С. 45–46.

16. Gittes G.K. Lineage-specific morfogenesis in the developing pancreas: role of mesenchymal factors / G.K.Gittes, P.E.Galante, D.Hanaban et al. // J. Development. – 1996.– 122. – №2. – P. 73–77.

17. Heiderick F. Pancreas des Neugeborenen / F. Heiderick // Handbuch der Anatomie des Kinds. – 1938. – Bd.1. – P. 390–401.

18. Jakkaola M. Pancreatic in Finland: 1970-1989 / M. Jakkaola, I. NorBach.-Bowels, 1993. – September 34(9). – P. 1255–1260.

19. Miralles F. Follistatin regulates the relative proportions of endocrine versus exocrine tissue during pancreatic development / F. Miralles, P. Czernichow, R. Scharfmann // J. Development. – 1998. – 125. – №6. – P. 52–59.

20. Nielsen J.H. Beta cell proliferation and growth factors / J.H. Nielsen, C.Svensson, B.D.Galsgaard et al. // J. Molecular Medicine. – 1999. – 77. – №1. – P. 62–66.

21. O`Rahilly R. A model of the pancreas to ullustrate its development /R. O`Rahilly, F. Muller // Acta Anat. – 1978. – Vol. 100. – P. 380–385.

22. Rawdon B.B. Morphogenesis and differentiation of the avain endocrine pancreas, with particular reference to experimental studies on the chick embryo // Microsc. Res. and Techn. – 1998. – 43. – №4. – P. 292–305.

23. Trolard P. Notes sur la shirections de la rate et du pancreas. /P.Trolard. //Compt. rend. soc. de boil.–1992.–V.4.–P.227-239

24. Zimmermann W. Das normale Pancreas. Darstellung in Sonogramm im Abhangigkeit zum Leben salter // Fortschr. Med. – 1989. – Bd.99. – P. 1178–1182.

Рецензенты:

Теплый Д.Л., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и морфологии человека и животных АГУ, Астрахань;

Петров В.В., д.м.н., профессор кафедры естественно-научных математических дисциплин Астраханского филиала ЮРГИ.

TOPOGRAPHO-ANATOMICAL INTER-RELATIONS OF THE DEVELOPING PANCREAS WITH THE NEIGH SOURING ORGANS

Moldavskaya A.A., Savichev A.V.

Astrakhan state medical academy, Astrakhan,

e-mail: agma@astranet.ru

The analysis of the native and foreign literature on the problems of topographo-anatomical correlations of the pancreas in embryons, fetuses, new-borns and children of different ages has been carried out. The views of different authors concerning the changes of the form, topography of the pancreas and the levels of it location in the abdominal cavity in the process of the formation of the organism at the mentioned age periods have been represented.

Keywords: embryon, pancreas

УДК 610.62+61:355.5

ОБОСНОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗОВАННЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Момот Д.А., Рахманов Р.С., Гаджиибрагимов Д.А.
ФГУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора, Н. Новгород, e-mail: nniigp@mail.ru

По данным углубленных медицинских осмотров военнослужащих, проходящих службу по контракту, оценили показатели морфофункционального состояния организма. С использованием методов (центильного, квалиметрии и дискриминантного) анализа обосновали математические модели оценки физического развития для различных возрастных групп.

При сравнении оценочных показателей на основе нового способа и ранее принятого в Вооруженных Силах страны установлены разнонаправленные тенденции, что определяет внедрение нового способа для прогнозирования надежности военных специалистов.

Ключевые слова: физическое развитие, военнослужащие по контракту

Методология развития гигиены как науки диктует разработку новых подходов к оценке здоровья индивидуума и популяции, в которых аналитическое направление становится ведущим, вместо контролирующей функции. Объективная количественно выраженная информация о состоянии здоровья населения и военнослужащих – это надежный базис для разработки научно обоснованных мероприятий по сохранению и укреплению здоровья личного состава войск и поддержанию должного уровня его работоспособности и боеспособности [3].

Одним из критериев, характеризующих состояние организма, является его физическое развитие (ФР), поскольку оно – отражение изменений совокупности морфологических и функциональных свойств организма, обусловленных биологическими и социальными факторами. Как совокупность признаков, характеризующих состояние организма на разных возрастных этапах, уровень ФР является одним из важнейших показателей социального здоровья населения. ФР – это совокупность морфологических и функциональных свойств организма, определяющих запас его физических сил, выносливость и трудо- или боеспособность [2]. ФР и его показатели – особенно масса тела (МТ), её основные составляющие (мышечная масса, жир) реагируют на значительное их изменение, недостаток или избыток пищи, что сказывается на работоспособности и заболеваемости [7].

В настоящее время наибольшее внимание уделяется ФР детей, поскольку ФР, как интегральный показатель здоровья ребенка, отражает процессы роста и развития в изменяющихся условиях среды обитания. Показатели ФР включены в систему социально-гигиенического мониторинга. Динамическое слежение за ростом и развитием детей позволяет своевременно обнаруживать неблагоприятные тенденции, реагировать на них путем проведения профилактических мероприятий [1].

Актуальным является и наблюдение за ФР подростков, что позволяет оценивать качество и эффективность лечебно-профилактических мероприятий, проводимых среди детей и подростков, прогнозировать возможности комплектования Вооруженных Сил (ВС) здоровым пополнением. Оценка ФР юношей позволяет своевременно проводить профилактические меропри-

ятия на этапах подготовки к службе в ВС страны, адекватно распределять военнослужащих по родам войск и воинским специальностям [5].

В настоящее время для оценки физического развития военнослужащих, проходящих службу и по призыву, и по контракту, используются показатели длины, массы тела и окружности грудной клетки. Однако по оцениваемым параметрам трудно судить о физической подготовленности и уровне физического состояния; отсутствует интегральный оценочный показатель, что не дает возможности выдавать прогноз работоспособности и планировать профилактические мероприятия. Такая же проблема имеется и в других армиях: Финляндии [9], Норвегии [8], США [10].

По данным оценки морфофункциональных показателей призывной молодежи и военнослужащих, проходящих службу по призыву, разработан способ оценки ФР [6]. Однако он не может быть использован для оценки ФР военнослужащих, проходящих службу по контракту (ВПСК).

Цель исследования – разработать математические модели оценки ФР военнослужащих, проходящих службу по контракту, с использованием данных углубленных медицинских обследований в условиях поликлиники.

Объектом исследования были лица организованного коллектива, в частности ВПСК-мужчины (n = 753), которые были распределены на возрастные группы (до 30 лет, 30–35 лет, 35–40 лет, 40–45 лет, 45–50 лет и 50 лет и старше), установленные руководящими документами ВС РФ для занятий по физической подготовке [4].

Оценили параметры морфофункционального состояния ВПСК: длина и масса тела, окружность грудной клетки в покое, сила ведущей кисти, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в покое, параметры деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) – частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) в покое, после нагрузки и через 3 мин восстановительного периода. В качестве критерия оценки резервных возможностей организма использовали нагрузочную пробу Мартинета: 20 приседаний за 30 сек. Всего 14 показателей.

Провели следующие этапы работы:

1. Сформированы возрастные группы (наполняемость каждой группы составила более 100 чел., что позволило использовать в дальнейшем центильный метод).

2. С использованием центильного метода определены границы средние, низкие и высокие (т.е. выделялось 3 уровня показателя – низкое, среднее, высокое). При этом учитывалось, что высокие значения некоторых показателей, напротив свидетельствовали о негативных тенденциях в физическом развитии индивидуумов (частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления).

3. С использование метода квалиметрии определена значимость каждого оцениваемого показателя. Учитывалась оценка значимости каждого показателя, полученная при работе экспертной группы из 23 специалистов, компетентных в данной области. С учетом распределения по группам и экспертных оценок у каждого индивида был рассчитан суммарный промежуточный показатель и вновь проведена оценка результата посредством центильного метода. Этот этап позволил априори отнести каждого индивида к одной из трех групп по уровню физического развития (низкое, среднее, высокое) и тем самым сформировать обучающую выборку для проведения в дальнейшем линейного дискриминантного анализа.

Обработка данных проведена с использованием приложения Windows XP – Excel и пакета прикладных программ статистической обработки данных Statistica-6,0.

Были рассчитаны нормированные значения координат центроидов F1 и F2 для трёх групп ФР в каждой возрастной группе: ниже среднего, среднее и выше среднего. В результате были получены математические модели, включающие 14 показателей мор-

фофункционального состояния организма. Распознавание степени ФР на их основании было правильным в 91% случаев. Построение моделей дискриминантных функций позволяло осуществить решение диагностической задачи, задавая натуральные значения отдельных показателей ФР. При этом определялась степень близости положения индивида, задаваемого значениями F1 и F2 к нормированным значениям (координатам центроидов) трёх групп.

С использованием разработанного способа провели оценку ФР военнослужащих, входящих в каждую возрастную группу. Это позволило оценить групповые показатели физического развития и определить динамику отдельных показателей, т.е. осуществить прогностическую функцию. Так, определена тенденция роста доли лиц с ФР ниже среднего (темп прироста по возрастным группам составил 2,4%); снижения доли лиц со средним ФР (темп снижения по возрастным группам составил 0,9%) и доли лиц с высоким ФР (темп снижения по возрастным группам составил 1,6%).

Провели сравнительный анализ двух способов оценки ФР ВПСК: разработанного нами и в соответствии с принятым в ВС страны**.** Оказалось, что во всех возрастных группах ВПСК получены достоверно различные данные по этим показателям. Так, в группе до 30 лет при стандартном способе более половины обследованных были отнесены к категории лиц с ФР выше среднего и лишь незначительная доля – с ФР ниже среднего; при разработанном нами – доля лиц с ФР выше среднего была в 2,0 раза меньше, доля лиц с ФР средним – в 1,13 раз больше, а лиц с ФР ниже среднего – в 20,0 раз больше.

В группе ВПСК в возрасте 30–35 лет доля лиц с ФР выше среднего была в 2,4 раза меньше, с ФР средним – в 1,3 больше, а с ФР ниже среднего – в 41,3 раза больше.

В группе ВПСК в возрасте 35–40 лет доля лиц с ФР выше среднего была в 2,4 раза меньше, доля лиц с ФР средним – в 1,2 раза больше, а доля лиц с ФР ниже среднего при стандартном методе не определялась, а при разработанном – была более четверти.

В возрастной группе ВПСК 40–45 лет доля лиц СФР выше среднего была в 3,3 раза меньше, доля лиц с ФР средним – в 2,1 раза больше, а доля лиц с ФР ниже среднего – выше, чем в предыдущей возрастной группе.

У лиц старше 45 лет доля лиц с ФР выше среднего была в 3,7 раза меньше, с ФР средним – в 2,0 раза больше, а с ФР ниже среднего на 4,2% больше, чем в группе лиц 40–45 лет.

Интересным был тот факт, что в каждой возрастной группе при использовании стандартного способа уменьшалась доля лиц с ФР ниже среднего, средним и возрастала с ФР, оцениваемым как выше среднего. При определении ФР по разработанному способу доля лиц с ФР выше среднего по возрастным группам, наоборот, снижалась. Доля лиц с ФР средним достоверно не изменялась, а доля лиц с ФР ниже среднего – возрастала и достигала одной трети. Можно полагать, что определяющим критерием для оценки ФР при стандартном методе являлась масса тела, поскольку длина тела по возрастным группам имела тенденцию к снижению, а окружность грудной клетки в покое не изменялась.

В динамике морфофункционального состояния ВПСК установлены негативные изменения, проявившиеся в нарастании МТ – во второй возрастной группе, увеличении доли лиц с повышенной МТ и ожирением на 5,2% (p = 0,047). В первой группе ИМТ составил 26,35 ± 0,6, во второй – 27,58 ± 0,6, в третьей –27,47 ± 0,9, в четвертой – 28,55 ± 1,0 и в пятой-шестой – 28,68 ± 1,2 (абс. прирост по группам наблюдения 0,58 ед, темп прироста 2,2%).

Снижалась доля лиц с нормальной МТ и нарастала с ожирениями: у военнослужащих до 30 лет доля лиц с нормальной и повышенной МТ достигала 68,1%, во второй группе – 56,9%, в третьей – 60,8%, в четвертой – 50,7%, а в последней – всего 44,% (снижение относительно первой группы на 24,0%). У лиц в возрасте 35 и более

лет нарастала доля лиц с ожирениями II-III степени; снижением мышечной силы ведущей кисти и ЖЕЛ, особенно выраженных в 5-6 возрастных группах (по сравнению с показателями в остальных группах достигало на 11,6–10,1%, p = 0,001). Тенденция к снижению ЖЕЛ составляла: абс. снижение 119,6 мл, темп снижения – 3,0%. Уже в третьей возрастной группе ЖЕЛ была достоверно ниже, чем у лиц 1-й группы, на 6,1% (p = 0,041), а по сравнению с 5–6-й возрастными группами – на 11,4% (p = 0,001); неадекватной реакцией ССС на дозированную физическую нагрузку: после нагрузки ЧСС возрастала на 35,1–35,9% без достоверных различий по группам наблюдения; после периода отдыха у лиц 1-й группы превышение исходных данных составило 4,3% (p = 0,031), в остальных превышение достигало 6,9–8,6% (p = 0,001). САД после нагрузки увеличивалось по группам наблюдения на 14,8–16,5% (p = 0,001) без достоверных различий по группам. Однако после периода отдыха восстановление САД произошло только в первой группе (превышение исходных данных в группах 1–4 составило 2,5–3,5%). Наименее адекватная реакция была отмечена в 5–6 группах: превышение исходных параметров достигало 5,3%, что было достоверно выше показателей остальных групп. В группах 1–4 ДАД после нагрузки не изменялось, в 5–6 – хотя и недостоверно, но возрастало на 4,7%. После периода отдыха ДАД во всех группах восстанавливалось.

Отсюда возрастом риска по показателям ФР следует считать группу лиц 35–40 лет, а проведение профилактических мероприятий по сохранению здоровья и работоспособности – среди лиц в возрасте 30–35 лет.

Таким образом, можно полагать, что мониторинг за взрослым индивидом в организованных группах взрослого населения позволит выявлять возраст, при котором появляются признаки ухудшения ФР, для проведения профилактических мероприятий и сохранения функциональных резервов, диагносцировать ранние стадии дизадаптационного синдрома, что позволит продлить профессиональную надежность специалиста. Оценка групповых показателей позволит мониторировать динамику морфофункционального состояния организма для принятия управленческих решений по сохранению здоровья и ФР лиц различных организованных групп.

Список литературы

1. Богомолова Е.С. Гигиеническое обоснование мониторинга роста и развития школьников в системе «здоровье-среда обитания»: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Н. Новгород, 2010. – 46 с.

2. Большая советская энциклопедия. – М.: Сов. Энциклопедия, 1977. – 3 изд. – Т. 27. – С. 379.

3. О методологических подходах к гигиенической оценке здоровья населения и военнослужащих / С.М. Кузнецов, Ю.В. Лизунов, Л.П. Терентьев [и др.] // материалы III съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил РФ (СПб,. 8–10 декабря 2010 г). – СПб., 2010. – С. 202–203.

4. Наставление по физической подготовке и спорту в Вооруженных Силах РФ. – М.: РИЦ ГШ ВС РФ, 2001. – 224 с.

5. Рахманов Р.С. Оценка физического развития как элемент профессионального отбора при подготовке военных специалистов // Современные проблемы гигиены труда: материалы науч.-практич. конф. – СПб., 2005. – С. 139–141.

6. Рахманов Р.С., Колчин А.В. Способ оценки физического развития лиц призывного возраста и военнослужащих, проходящих службу по призыву // Патент на изобретение № 2363377 от 02.10.2007 г.

7. Руденко Н.Н. Влияние физического развития на формирование соматической патологии // Вестн. СПб. медицинской академии последипломного образования. – 2010. – С. 94–104.

8. Dyrstad S.M., Soltvedt R., HallÃ©n J. Physical fitness and physical training during Norwegian military service. – Mil Med. 2006 Aug;171(8):736-41.

9. Korzeniewski K.. Environmental risk factors in the territory of military operations in Iraq and Afghanistan. – Pol Merkur Lekarski. 2008 Jul;25(145):5-8.

10. Murrey, M.T. Encyclopedia of Nutritional supplementes / M.T. Murrey // USA: Prima Publishing. – 1996. – 210 p.

Рецензенты:

Богомолова Елена Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры гигиены детей и подростков и гигиены питания НижГМА Росздрава, Н. Новгород;

Пискарев Юрий Геннадьевич, д.м.н., начальник кафедры военной гигиены и эпидемиологии института ФСБ, Н. Новгород.

SUBSTANTIATION OF MATHEMATICAL MODELS FOR EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT IN ORGANIZED GROUPS OF ADULT POPULATION

Momot D.A., Rakhmanov R.S., Gadzhiibragimov D.A.

FSSI «Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology», Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod,

e-mail: nniigp@mail.ru

According to data of deep medical examinations of military men servicing on contract, the authors have evaluated indices of morphofunctional status of human organism. Mathematical models for physical development evaluation in different age groups have been substantiated with the use of centile method, qualimetry and discriminant analysis.

The authors have compared evaluative indices based on a new method accepted in Armed Forces of Russia and have revealed alternate tendencies. It determines application of the new method for prediction of reliability of military specialists.

Keywords: physical development, military men servicing on contract

УДК 616.711+616.832]-001-036.838-085

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Морозов И.Н.

ФГУ «ННИИТО» Министерства здравоохранения и социального развития России, Нижний Новгород, e-mail: ivanmorozov@list.ru,

Выявлены прогностические критерии исхода (функциональные нарушения, осложнения спинальной травмы, выраженность психологической дезадаптации), на основании которых предложен алгоритм и сформированы клинико-реабилитационные группы пациентов. Разработаны критерии эффективной реабилитации для каждой группы больных, основанные на достижении пациентом определенного уровня показателей в соответствии с его принадлежностью к определенной КРГ. Проведена оценка эффективности восстановительного лечения на основании разработанных критериев и инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, клинико-реабилитационные группы, критерии эффективной реабилитации

Травма позвоночника и спинного мозга в структуре общего травматизма составляет от 0,7 до 6–8%; пациенты с повреждением спинного мозга представляют собой наиболее тяжелый контингент реабилитационных учреждений [10]. Инвалидами становятся от 57 до 100% пациентов [3]. Грубые функциональные нарушения, осложнения спинальной травмы (уроинфекция, пролежни, контрактуры, вегетативная дисрефлексия, тазовые расстройства), психологическая дезадаптация значительно нарушают качество жизни больных. При оценке эффективности лечения изучают результаты оперативного лечения или отдельных последствий и осложнений травмы (двигательных нарушений, пролежней и т.д.) [1, 5, 6]. Комплексной достоверной оценки результатов лечения пациентов с повреждением спинного мозга практически не существует, что обусловлено отсутствием критериев эффективности восстановительного лечения.

Цель настоящего исследования – оценить результаты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой на основе разработанных критериев.

Материал и методы

Обследовано 153 пациента (125 мужчин и 28 женщин), в возрасте от 16 до 60 лет, которые получали курс реабилитации в ННИИТО в 2000–2010 гг. Основная группа (93 пациента) сформирована из больных, получавших курс дифференцированного лечения в 2006–2010 гг., группа сравнения (60) – из лечившихся в 2000–2005 гг. Проверка достоверности частоты встречаемости признаков в основной и контрольной группах подтвердила их сопоставимость ($p < 0,05$). В промежуточном периоде травмы (в течение четырех месяцев) на лечение поступило 36,6% больных, через 5–12 месяцев – 37,9%, через год и позднее – 25,5% пациентов. Среди причин травмы лидировали ныряние (32%), автоавария (40,5%), падение с высоты (24,2%). Реже встречались травмы при падении тяжести на человека, при занятии спортом и вследствие огнестрельного ранения. Повреждение шейно-

го отдела было диагностировано у 40,5% больных, грудного – у 32,7%, поясничного – 23,5%, двух уровней – у 5,3%. При оценке степени тяжести повреждения спинного мозга полное нарушение проводимости спинного мозга (тип А) диагностировано у 36,6% больных, неполное – у 63,4% (В – 21,5%, С – 25,5%, Д – 15,7%, Е – у 0,7%). Оперативное лечение с целью декомпрессии спинного мозга и стабилизации позвоночника было выполнено 94,7% больных.

Нарушение проводимости спинного мозга оценивали с помощью шкалы ASIA [2], дисфункцию мочеиспускания – по классификации О.А. Перльмуттер [8]. Состояние пролежневых ран диагностировали по классификации AHCPR и авторской «Карте оценки пролежневых ран» [9]. Для оценки мышечного тонуса использовали классификацию Ашфорта [2]. Выраженность тревоги и депрессии изучали при помощи Теста тревоги и депрессии ННИИТО [4], нарушение самообслуживания – с помощью Функциональной Оценочной Шкалы для Больных с Травмой Спинного Мозга (VFM) [2]. Для объективизации динамики нарушенных функций применяли инструментальные методы исследования: стабилометрию, биомеханическое исследование походки, урофлоуметрию, авторские «Биомеханический способ прогнозирования восстановления функции кисти…» и «Способ диагностики нейрогенной дисфункции мочевого пузыря…» [6,7]. Для оценки достоверности полученных результатов использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона).

Результаты и обсуждение

Для проведения эффективного восстановительного лечения были сформированы три клинико-реабилитационные группы (КРГ); пациенты каждой из них имели приблизительно одинаковый набор клинических признаков, программу лечения и прогнозируемый результат. Проведя исследование, мы выявили, что на исход влияли признаки, характеризующие функциональные нарушения: активные движения в суставах конечностей ($r = 0,45$; $p = 0,01$), способность к передвижению ($r = 0,8$; $p = 0,002$); эвакуаторно-накопительная функция мочевого пузыря ($r = 0,5$; $p = 0,001$); осложнения ПСМТ: пролежни ($r = 0,6$; $p = 0,001$), ортопедические нарушения ($r = 0,55$; $p = 0,002$); психологическая дезадаптация: тревога ($r = –0,4$; $p = 0,001$), депрессия ($r = –0,78$; $p = 0,0004$), мотивация успеха ($r = 0,4$; $p = 0,02$).

Для формирования клинико-реабилитационных групп пациентов был предложен следующий алгоритм: наличие и выраженность клинических признаков оценивались в баллах, путем суммирования которых получали итоговое значение. За три балла принимали показатель проводимости спинного мозга по шкале ASIA менее 39, два балла – от 39 до 58, одному баллу соответствовали значения выше 58. Декомпенсация эвакуаторно-накопительной функции мочевого пузыря оценивалась в один балл. Наличие ортопедических нарушений позвоночного столба и /или конечностей соответствовало одному баллу. Наличие пролежней более 10 см (по максимальному расстоянию между краями) оценивалось в один балл. При передвижении с использованием кресла коляски добавляли один балл. Низкие показатели тревоги (менее 5) и депрессии (менее 7) и высокую мотивацию (более –1) на достижение результата прибавляли с отрицательным значением в четверть балла. Нарушение самообслуживания по двум и более пунктам опросника VFM на 20% и более оценивали в один балл, от 20 до 40% – в два балла, по большинству пунктов более 40% – в три балла. Таким образом, распределение пациентов по клинико-реабилитационным группам учитывало общий балл, полученный путем суммирования всех признаков. При попадании полученного значения в интервал от 1,75 до 2,75 балла включительно заносили пациента в первую клинико-реабилитационную группу, если пациент набирал от 3 до 4,75 баллов вклю-

чительно, − во вторую КРГ, от 5 до 7 баллов − в третью КРГ.

Учитывая различия в исходном состоянии и прогнозируемые результаты у пациентов трех клинико-реабилитационных групп, мы разработали для каждой группы больных критерии эффективной реабилитации, основанные на достижении пациентом определенного уровня показателей в соответствии с его принадлежностью к определенной КРГ. В табл. 1 приведены исследуемые признаки и определенная степень их регресса в соответствии с условиями эффективной реабилитации.

Таблица 1

Критерии эффективной реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой

Признаки	Критерии эффективной реабилитации
I клинико-реабилитационная группа	
Клиническая симптоматика	Полный регресс объективной симптоматики (уменьшение показателей клинической балльной оценки до 0 баллов по каждому из признаков)
Передвижение	Без средств опоры или с опорой на трость, клюшку.
Самообслуживание и бытовая активность	Восстановление в прежнем до заболевания объеме
Психологическая дезадаптация	Нет
II клинико-реабилитационная группа	
Клиническая симптоматика	Значительный регресс объективной симптоматики (до 1–2 баллов)
Передвижение	С помощью средств дополнительной опоры
Самообслуживание и бытовая активность	Значительное восстановление привычной бытовой активности и уровня самообслуживания
Психологическая дезадаптация	Отсутствие или незначительная выраженность
III клинико-реабилитационная группа	
Клиническая симптоматика	Уменьшение тяжести сформировавшихся дефектов (до 3–4 баллов), достижение их компенсации
Передвижение	В кресле-коляске
Самообслуживание и бытовая активность	Восстановление в ограниченном объеме
Психологическая дезадаптация	Незначительная или умеренная выраженность

Результаты восстановительного лечения оценивали как *отличные, хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные.*

Под *отличным* результатом понимали соответствие достигнутых результатов критериям эффективной реабилитации для определенной клинико-реабилитационной группы.

Для пациентов I КРГ *хорошим* результатом считали регресс клинических симптомов до 1–0,5 баллов. Он характеризовался восстановлением двигательных функций конечностей с достижением суммарного балла до 80, достижением оптимальной или удовлетворительной компенсации эвакуаторно-накопительной функции мочевого пузыря, заживлением пролежней. Передвижение возможно без средств дополнительной опоры или с опорой на трость или клюшку. Улучшение самообслуживания со-

ответствовало 80–90 % от нормы по каждому пункту шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии находились на минимальном уровне.

Удовлетворительным признавали результат, при котором после окончания курса лечения наступал регресс клинической симптоматики не более чем до 2 баллов. Двигательная функции конечностей по ASIA не превышала 60 баллов, компенсация мочеиспускания была на минимальном уровне, заживление пролежней по авторской шкале соответствовало удовлетворительной оценке. Пациенты передвигались с использованием средств дополнительной опоры (ходунки, костыли). Показатели самообслуживания составляли не менее 70 % от нормы по каждому из пунктов шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии были средними.

Результат лечения считали *неудовлетворительным* при сохранении клинической симптоматики на первоначальном уровне (1,75–2,75 балла). Оценка двигательных функций по шкале нарушения проводимости спинного мозга не менялась, компенсация функции мочевого пузыря не наступала, заживления пролежней не было достигнуто. Пациенты при передвижении использовали средства дополнительной опоры (ходунки). Динамики показателей самообслуживания не отмечали. Показатели тревоги и депрессии были выше среднего уровня, мотивация на достижение результата лечения была низкой или отсутствовала.

Для пациентов II КРГ *хорошим* результатом считали регресс клинических симптомов на 1–2 балла. Двигательные функции конечностей восстанавливались с достижением суммарного балла не ниже 39, компенсация эвакуаторно-накопительной функции мочевого пузыря была не ниже минимальной, пролежни заживали. Передвижение было возможным с опорой на трость или клюшку или костыли, улучшение самообслуживания характеризовалось достижением не менее 75 % от нормы по каждому из семи пунктам шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии достигали минимального уровня.

Удовлетворительным признавали результат, при котором после окончания курса лечения регресс клинической симптоматики составлял менее 1 балла. Двигательная функция конечностей по ASIA не превышала 39 баллов, компенсация мочеиспускания не превышала минимального уровня, заживление пролежней по авторской шкале соответствовало удовлетворительной оценке. Пациенты передвигались в кресле-коляске, показатели самообслуживания составляли не менее 60 % от нормы по пунктам шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии находились на среднем уровне.

Результат лечения считали *неудовлетворительным* при сохранении клинической симптоматики на первоначальном уровне (3–4,75 балла). Балл двигательных функций по шкале нарушения проводимости спинного мозга не менялся, компенсация функции мочевого пузыря не наступала, заживления пролежней не было достигнуто. Пациенты передвигались в кресле-коляске. Динамики показателей самообслуживания не отмечали. Показатели тревоги и депрессии были выше среднего уровня, мотивация на достижение результата лечения отсутствовала.

Для пациентов III КРГ *хорошим* результатом считали регресс клинических симптомов на 1 балл и более. Наступало улучшение двигательных функций верхних конечностей с увеличением суммарного балла выше начального, улучшение компенсации эвакуаторно-накопительной функции мочевого пузыря, заживление пролежней. Передвижение было возможным с опорой или в кресле-коляске. Улучшение самообслуживания характеризовалось достижением не менее 50 % от нормы по каждому из пунктов шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии были на минимальном или среднем уровне.

Удовлетворительным признавали результат, при котором после окончания курса лечения наступал регресс клинической симптоматики не более чем на 1,75 балла. Двигательная функции конечностей по ASIA не менялась, компенсация мочеиспускания не

превышала минимального уровня, заживление пролежней по авторской шкале соответствовало удовлетворительной оценке. Пациенты передвигались в кресле-коляске, показатели самообслуживания составляли не менее 40 % от нормы по пунктам шкалы VFM. Показатели тревоги и депрессии находились на среднем уровне.

Результат лечения считали *неудовлетворительным*, при сохранении клинической симптоматики на первоначальном уровне (5–7 баллов). Двигательная функция по шкале нарушения проводимости спинного мозга не менялась, компенсация функции мочевого пузыря не наступала, заживление пролежней не было достигнуто. Пациенты передвигались в кресле-коляске. Динамики показателей самообслуживания не отмечали. Показатели тревоги и депрессии были выше среднего уровня, мотивация на достижение результата лечения отсутствовала.

Оценка ближайших результатов восстановительного лечения на основе разработанных нами критериев эффективной реабилитации представлена в табл. 2.

Таблица 2

Ближайшие результаты восстановительного лечения пациентов

Результаты	Основная группа				Контрольная группа			
	I КРГ	II КРГ	III КРГ	Всего	I КРГ	II КРГ	III КРГ	Всего
Отличные	16	15	12	43	3	3	1	7
Хорошие	8	8	19	35	5	4	8	17
Удовлетворительные	0	6	6	12	4	9	12	25
Неудовлетворительные	0	0	3	3	0	2	9	11
Всего пациентов	24	29	40	93	12	18	30	60

Отличные результаты лечения получены у 43 больных основной и 7 – группы сравнения (46,3 и 11,7 %), хорошие – у 35 и 17 пациентов соответственно (37,6 и 28,3 %), удовлетворительные – у 12 и 25 человек (12,9 и 41,7 %). Неудовлетворительными были результаты лечения трех больных основной группы и 11– в группе сравнения (3,2 и 18,3 %). Таким образом, в основной группе достоверно больше пациентов с отличными ($p < 0,01$) и хорошими ($p < 0,05$) результатами, а также меньше больных с удовлетворительными ($p < 0,01$) и неудовлетворительными ($p < 0,01$) результатами, чем в группе сравнения. При оценке результатов был использован метод достоверных различий двух наблюдаемых частот.

Эффективность проведенного лечения также подтверждена инструментальными методами: биомеханическим обследованием кисти, стабилометрией, изучением походки, урофлоуметрией и сегментарным нейрофункциональным обследованием.

Заключение. Прогностическими критериями, определяющими исход лечения, являются: выраженность функциональных нарушений, ограничивающих жизнедеятельность, осложнений спинальной травмы, наличие психологических ресурсов и психологические проблемы. Выявленные критерии являются определяющими для формирования клинико-реабилитационных групп пациентов, причем проведение дифференцированной, индивидуальной реабилитации учитывает принадлежность пациента к определенной КРГ. Оценка эффективности восстановительного лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой проводится на основании разработанных критериев эффективной реабилитации индивидуальных для каждой клинико-реабилитационной группы. Разработанный

подход оценки эффективности в соответствии с выраженностью изучаемых показателей позволяет корректировать восстановительное лечение и достичь определенного клинико-функционального результата в каждой клинико-реабилитационной группе.

Список литературы

1. Басков А.В. Хирургия пролежней. – М.: ГЭОТАР, 2001. – 205 с.

2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии // Руководство для врачей и науч. работников. – М., 2004. – 434 с.

3. Богданова Л.П. Восстановительное лечение больных с травматической болезнью спинного мозга при осложненных переломах позвоночника // Тез. докл. VI Всероссийского съезда физиотерапевтов. – СПб., 2006. – С. 188.

4. Булюбаш И.Д., Буйлова Т.В. Скрининговый опросник для оценки психоэмоционального состояния больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата // Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательной и нервной систем. – М., 2002. – С. 32–33.

5. Драгун В.М. Хирургическое лечение травматических повреждений средне- и нижнешейных позвонков // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №3. – С. 82–83.

6. Биомеханический способ прогнозирования восстановления функции кисти у пациентов с травмой шейного отдела спинного мозга: патент РФ № 2008135051/14, 27.08.2008 / Морозов И.Н., Рукина Н.Н., Донченко В. – Патент РФ № 2374990. 2009. Бюл. № 34.

7. Способ диагностики нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы: патент РФ № 2008124492/14, 16.06.2008. Морозов И.Н., Полякова А.Г., Денисова Е.В. – Патент РФ № 2394482. 2010. Бюл. № 20.

8. Перльмуттер О.А. Травма позвоночника и спинного мозга // Руководство для врачей. – Н. Новгород, 2000. – 141 с.

9. Профилактика и лечение пролежней у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой: пособие для врачей / А.А. Стручков, И.Н. Морозов, И.Н. Атясов [и др.]. – Н. Новгород, 2010. – 30 с.

10. Особенности медицинской помощи и прогноз исходов при позвоночно-спинномозговой травме на догоспитальном этапе / Н.Н. Шпаченко, В.Г. Климовицкий, С.А. Стегний [и др.] // Хирургия позвоночника – полный спектр: матер. науч. конф., посвящ. 40-летию отделения патологии позвоночника. – М., 2007. – С. 336–339.

Рецензенты:

Белова Анна Наумовна, д.м.н.. профессор кафедры общей врачебной практики и геронтологии ГОУ ВПО «НижГМА» Росздрава, Н. Новгород;

Любовцев Вячеслав Борисович, д.м.н., профессор, руководитель отделения традиционных методов лечения клиники ФГУ «РНЦ ВМиК Росздрава», Москва.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH SPINE CORD INJURY

Morozov I.N.

Nizhniy Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod,

e-mail: ivanmorozov@list.ru

Purpose. : to estimate results of rehabilitation of patients with a spine cord injury

Prognostic criteria of outcomes (functional infringements, complications of a spinal trauma, expressiveness psychological desadaptation) .on which basis the algorithm is offered. Three groups of patients are generated. Criteria of effective rehabilitation are developed for each group of the patients. The estimation of efficiency of rehabilitation of patients with a spine cord injury on the basis of the developed criteria and tool methods of inspection is spent.

Keywords: spine cord injury, independent daily activity, clinical-rehabilitation groups

УДК 613.6

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Пискарев Ю.Г., Трофимов С.А.
ГОУ ВПО «Институт ФСБ России», Нижний Новгород,
e-mail: nikifor-123456@yandex.ru

Изучено влияние условий труда профессиональных групп с различным уровнем физической активности на функциональное состояние и резервы организма. Установлена зависимость уровня заболеваемости и функциональных резервов организма от ведущих факторов риска производственной среды и условий труда.

Ключевые слова: условия труда, тяжесть и напряженность, функциональное состояние и резервы, физическая активность

Вопросы охраны и укрепления здоровья работающего населения, составляющего основу экономического благополучия общества, являются одной из приоритетных проблем формирования здоровья нации. Особую актуальность эта проблема приобретает среди военнослужащих [1, 4]. Их деятельность характеризуется физическими и психоэмоциональными нагрузками; сложностью и многообразием решаемых задач в условиях дефицита времени и информации; постоянным риском и наличием угрозы жизни; частым нарушением временного стереотипа трудовой нагрузки и несогласованностью ее с биологическими ритмами и др. [3, 6].

Воздействие на военнослужащих факторов военно-профессиональной деятельности сопровождается различными по направленности реакциями физиологических систем организма, которые до определенной величины нагрузки характеризуются состоянием функционального оптимума или адекватной мобилизации. По мере продолжения работы, поддержание ее необходимого качества достигается путем мобилизации дополнительных функциональных резервов, что приводит к появлению донозологических состояний, а также формированию скрытых и явных нозологий.

В связи с этим актуальным является изучение их условий труда, выявление ведущих факторов риска для здоровья, оценка и коррекция функционального состояния организма военнослужащих для оптимизации их профессиональной адаптации, поддержания высокой работоспособности и сохранения профессионального здоровья в неблагоприятных условиях.

Цель данного исследования – определить влияние условий труда и факторов производственной среды на состояние здоровья лиц организованного коллектива (военнослужащих, проходящих службу по призыву, ВПСП), отличающихся спецификой выполняемой профессиональной деятельности (уровнем физической активности, тяжести и напряженности).

Материалы и методы

Работа основана на анализе наблюдений за лицами, занятыми трудовой деятельностью с различным уровнем производственной физической активности. Группы подбирали по возрасту, стажу и полу с учетом репрезентативности выборки.

В качестве объекта исследования выбрали 2 профессиональные группы работников, имеющих различные военно-учетные специальности. В первую профессиональную группу (n = 50) вошли специалисты проводной и радиосвязи, во вторую группу (n = 50) – лица стрелковых специальностей.

Средний возраст работников этих групп составил 20,4 ± 0,3 лет и 20,4 ± 0,4 лет соответственно, все исследуемые – мужчины.

Гигиеническую оценку условий труда проводили по действующим нормативным документам.

Функциональное состояние и резервы организма работников обследуемых групп, отличающихся уровнем физической активности, изучали с помощью аппаратно-программного комплекса «Истоки здоровья» в режиме массового скринингового обследования [2, 5].

Диагностику резервов здоровья проводили с использованием компьютерных тестов вариационной пульсометрии со спектральным анализом кардиоинтервалограммы, простой зрительно-моторной реакции по методу Т.Д. Лоскутовой и нагрузочного тестирования (пробы Мартинетта, Руфье, тесты физических возможностей и PWC-170). Психологический блок представлен тестами: цветовых выборов М. Люшера в интерпретации Л.Н. Собчик, ситуативной тревожности Спилбергера, Айзенка.

По совокупности результатов тестирования, с учетом антропометрических данных, факторов окружающей и производственной среды, анамнеза выявляются факторы риска, определяется интегральный показатель состояния здоровья.

Результаты и обсуждение

Основная часть регламента служебного времени отводилась на выполнение военнослужащими военно-профессиональной деятельности (35,4%), что в 2,5 раза превышало время на хозяйственно-бытовую деятельность и в 2,1 раза – на их отдых.

Суммарный расход энергии работников 1-й группы при различных видах деятельности составил 3129,4 ккал. Величина неучтенного расхода энергии (5%) от общих энергетических затрат была равна 173,8 ккал, специфического динамического действия пищи (10% основного обмена) – 171,9 ккал. Таким образом, их суточные энергетические затраты с учетом энергии основного обмена, энергии специфического динамического действия пищи и энергии, обусловленной нервно-мышечной деятельности составили 3475,1 ± 22,1 ккал.

Суточные энергетические расходы специалистов 2-й группы превышали энерготраты специалистов 1-й группы в 1,2 раза и составляли 4216,5 ± 74,4 ккал.

В соответствии с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для мужчин возрастной группы 18–29 лет (МР 2.3.1.2432-08) специалисты 1-й группы по уровню физической активности отнесены к работникам средней тяжести труда (III ГФА), 2-й группы – особо тяжелого физического труда (V ГФА).

Трудовая деятельность работников 1-й группы заключается в подготовке к работе и установке средств связи, контроле прохождения радиосигналов, устранении простых неисправностей и проведении электрических испытаний.

У работников 1-й группы условия труда по показателям тяжести трудового процесса отнесены к оптимальному классу 1,0, по показателям напряженности труда (интеллектуальные и сенсорные нагрузки, режим работы) – допустимому классу 2,0. Вместе с тем длительное нахождение в неизменной рабочей позе, гиподинамия, нерегулярная сменность и работа в ночное время являются дополнительными факторами риска для их здоровья. По степени вредности и опасности их условия труда отнесены к допустимым (класс 2).

Трудовая деятельность работников 2-й группы заключается в выполнении специальных задач в сложной, порой экстремальной обстановке, в любое время суток. Они должны в совершенстве владеть своим штатным вооружением, приборами наблюдения (в том числе ночного видения), радиостанцией и сигнальными средствами, успешно выполнять задачи при действии в наступлении, встречном бою, обороне, при форсировании водных преград и т.д.

Обязаны уметь оборудовать различного рода укрытия, правильно пользоваться

средствами индивидуальной защиты, производить маскировку штатными и подручными средствами, действовать в неблагоприятных условиях обстановки (днем и ночью, в жару и в холод, в снегопад, при дождливой и ветреной погоде).

Их условия труда характеризовались значительным физическим перенапряжением. Вредными факторами трудового процесса являлись динамическая рабочая нагрузка, связанная с передвижением в полной штатной экипировке с боекомплектом на значительное расстояние. Вес амуниции лиц этой группы в период проведения учебно-тренировочных занятий составлял от 31,7 до 50 кг. Для них также характерна региональная нагрузка с преимущественным участием мышц рук и плечевого пояса.

У работников исследуемой группы условия труда по тяжести трудового процесса и воздействию неблагоприятных микроклиматических условий отнесены к вредному классу второй степени, по показателям напряженности (интеллектуальные, сенсорные и эмоциональные нагрузки) – напряженному труду первой степени, действию импульсного шума (превышение ПДУ в 1,3–1,5 раза) – вредным условиям первой степени.

Согласно Руководству Р. 2.2.2006-05 «Гигиеническая оценка факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» общая оценка условий труда обследованных лиц соответствовала классу вредности 3.2.

При исследовании функционального состояния сердечнососудистой системы выраженное функциональное напряжение регуляторных механизмов выявлено у 6,7 ± 0,5% обследованных лиц 1-й группы и в 2,0 раза превышало данный показатель у лиц 2 группы.

Низкие функциональные резервы центральной нервной системы (ЦНС) установлены у 13,3 ± 2,2% работников 1-й группы и в 1,3 раза было выше, чем у работников 2-й группы. Для них также был характерен высокий уровень тревожности и состояние стресса, выявленное у 3,3 ± 0,1% и 10,0 ± 1,0% обследованных лиц соответственно.

Также имелись достоверные различия в уровне физической работоспособности между работниками 1-й и 2-й профессиональных групп ($p < 0,005$). Наибольшее количество лиц с низким уровнем физической работоспособности отмечалось в 1-й группе (20,0±2,3).

Во 2-й группе была выше доля лиц с низким уровнем физических возможностей (33,3 ± 2,6%) и низкой готовностью к активной деятельности при возникновении стрессовых ситуаций (76,7 ± 7,7%, $p < 0,01$) по сравнению с таковыми в 1-й группе в 1,1 и 1,4 раза соответственно.

При интегральной оценке общих резервов организма донозологические состояния выявлены только у лиц 1-й группы и составили 16,7%. В этой группе доля лиц с низкими адаптационными и психическими резервами составила 6,7 ± 0,5%, физическими резервами – 40,0 ± 3,9% и в 1,3 раза была выше по сравнению с показателями 2-й группы.

Уровень заболеваемости по первичной обращаемости специалистов 1-й группы в 1,1 раза превышал заболеваемость лиц 2-й группы.

Физическая подготовленность работников исследуемых групп оценивалась по итогам сдачи трех нормативов: подтягивание на перекладине, бег на 100 м и 1 км. Установлено, что у лиц 2-й профессиональной группы отмечался наиболее высокий уровень физической подготовленности. Доля лиц этой группы, сдавших все нормативы на «отлично» и «хорошо», составляла от 78,3 до 97,3%. Данный показатель имел достоверные различия с аналогичными показателями работников 1-й профессиональной группы ($p < 0,01$).

В структуре заболеваемости по первичной обращаемости (ЗПО) в 1-й группе чаще регистрировались болезни органов дыхания, пищеварения, кожи и подкожной клетчатки, удельный вес которых в структуре заболеваемости составил 75,0%.

Во 2-й группе была высока доля регистрации болезней органов дыхания, нервной системы, кожи и подкожной клетчатки, с удельным весом – 81,8%. Уровень их заболеваемости острым назофарингитом и ларингитом в 1,1 раза, а фарингитом – в 1,3 раза превышал данный показатель у лиц 1-й группы.

Наибольшее число случаев и дней временной утраты трудоспособности (ВУТ) было характерно для работников 2-й группы, что в 1,4 и 1,6 раза соответственно превышало аналогичные показатели 1 группы. Средняя продолжительность случая ВУТ стрелков была в 1,1 раза выше, чем у связистов.

Заключение

Таким образом, специалисты 1-й группы по уровню физической активности были отнесены к работникам средней тяжести труда (III ГФА), 2-й группы – особо тяжелого физического труда (V ГФА).

Условия труда специалистов 2-й группы в условиях повседневной деятельности по степени вредности и опасности трудового процесса оцениваются как вредные 3-й степени (класс 3.3), специалистов 1-й группы – как допустимые (класс 2).

Основными факторами риска, влияющими на уровень и структуру заболеваемости, работоспособность, показатели функционального состояния и резервов организма работников являются высокие физические, нервно-эмоциональные и сенсорные нагрузки, шум, вынужденная рабочая поза, гиподинамия, нерациональные режимы труда.

Работники 1-й профессиональной группы имели низкие функциональные резервы организма по сравнению с лицами 2-й группы.

Результаты проведенного исследования обусловливают необходимость оптимизации условий труда и производственной среды работников профессиональных групп с разным уровнем физической активности, разработки дифференцированных мероприятий по снижению риска развития донозологических состояний и профилактике ЗПО.

Список литературы

1. Балчугов В.А. Суслов А.Г., Баландин Ю.П. Интегральная оценка функциональных резервов организма в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий // Боевой стресс. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий: сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 17–19.

2. Воронова В.М., Егель А.Э. Определение категории тяжести труда: методические указания к дипломному проектированию. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – С. 3–8.

3. Дорошевич В.И., Варашкевич Ю.Ю., Борушко Н.В. Общие вопросы гигиены и физиологии военного труда: методические рекомендации. – Мн.: БГМУ, 2003. – С. 29–35.

4. Копейкин Н.Ф., Белянский В.М. Условия труда и заболеваемость сотрудников органов внутренних дел // Гигиена и санитария. – 2003. – № 2. – С. 26–27.

5. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Р. 2.2.2006-05: утв. Главн. гос. санитарн. врачом России 29.07.05: ввод в действие с 01.11.05 // Бюллетень норматив. и метод. документов Госсанэпиднадзора. – М., 2005. – № 3. – С. 26–37.

6. Смелик Р.Г. Некоторые особенности профессиональной ориентации на специальности воинского труда // Экономика и труд: сб. науч. тр. – Омск: ОмГУ, 1996. – С. 112–116.

Рецензенты:

Рахманов Рофаиль Салыхович, д.м.н.. профессор, директор ФГУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии Роспотребнадзора»;

Разгулин Сергей Александрович, д.м.н., доцент, директор НИИ профилактической медицины, Н. Новгород.

INFLUENCE OF WORKING CONDITIONS ON THE STATE OF HEALTH OF PERSONS WITH VARIOUS LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY

Piskaryov Y.G., Trofimov S.A.

GOU ВПО «Institute of FSB of Russia», Nizhniy Novgorod,
e-mail: nikifor-123456@yandex.ru

Influence of working conditions of professional groups with various level of physical activity on a functional condition and organism reserves is studied. Dependence of level of disease and functional reserves organism from leading risk factors of the industrial environment and working conditions is established.

Keywords: working conditions, weight and intensity, a functional condition and reserves, physical activity

УДК 618. 11/.14 – 089. 87: 615. 384

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФТОРАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РАННИХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МАТКИ С ПРИДАТКАМИ

Рагимова Р.И.

НИИ ЭЧ и ГТ, ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия МЗ и СР РФ», Махачкала, e-mail: dgma@mail.ru

Представлены результаты профилактики ранних тромбоэмболических осложнений после операции удаления матки с придатками. Доказано, что применение перфторана в комплексной терапии способствует снижению тромбогенного потенциала крови и активности свертывающей системы крови и тем самым снижает риск возникновения ранних тромбоэмболических осложнений после операций на матке с придатками.

Ключевые слова: перфторан, профилактика, тромбоэмболические осложнения, операции на матке с придатками

Введение. Общая частота тромбоэмболических осложнений после гинеко-логических вмешательств составляет от 4 до 22 % по данным [7, 8, 10], а в общей хирургии –30 % (тромбоз глубоких вен). Летальность среди нелеченных достигает до 30 % [5], но при рано начатой терапии антикоагулянтами не превышает –10 % (Rich .S.). Основой развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является хронический ДВС – синдром в стадии длительной гиперкоагуляции, источником тромбообразования у женщин с гиперпластическими процессами и служат сосуды, ближайшие к зоне операции, что подтверждено патоморфологически [3]. Система гемостаза оказывает влияние на гемореологию, гемодинамику, проницаемость сосудистой стенки, участвует в заживлении ран, воспалении, и в то же время сама подвергается воздействию этих факторов [2, 5, 10]. По данным литературы [1, 4, 6, 9], перфторан, растворяясь в мембране эритроцитов, делает их более эластичными и легко деформируемыми, уменьшая вязкость крови, что улучшает их прохождение через капилляры, разрушает тромбоцитарные агрегаты, что также способствует реканализации сосудистого русла. Все это послужило основанием для включения плазмозаменителя перфторана в программму комплексной инфузионно-трансфузионной терапии для профилактики ранних тромбоэмболических осложнений после обширных гинекологических операций.

Цель исследования – ранняя профилактика тромбоэмболических осложнений после операции удаления матки с придатками.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач нами выполнены эксперименты на многорожавших беспородных 36 собаках (самках) с массой от 13 до 20 кг. Операции выполняли с соблюдением этических норм. Под внутриплевральным тиопенталовым наркозом вскрывали брюшную полость – нижняя срединная лапаротомия. Производили удаление матки с придатками. Операции выполнены в трех сериях: 1-я серия опытов (12 животных) – изучали показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови в динамике после операции (при этом коррекцию не производили), во 2-й серии (12 животных) после операции – для коррекции нарушений в системе гемостаза использовали традиционный метод профилактики – (реополиглюкин вводили внутривенно капельно в дозе 5–7 мл на 1 кг веса, гепарин в дозе 5 тыс.

ЕД 2 раза в день) – контрольная группа, в третьей серии (12 животных) после операции – комплексный метод профилактики, суть которого заключается в следующем: перед зашиванием операционной раны в боковую клетчатку таза вводили раствор озонированного перфторана. В первые три дня после операции вводили гепарин в дозе 1,5–2,0 тыс. ЕД 2 раза в сутки, внутривенно капельно вводили раствор реополиглюкина в дозе 7–8 мл на 1 кг веса. На 1, 3, 5 сутки после операции внутривенно вводили еще и раствор перфторана в дозе 10–15 мл на 1 кг веса (патент РФ №2375066 от10.12.2009 г.) – основная группа. Дозы рассчитывались индивидуально. Перед введением основного объема перфторана, производили постановку биологической пробы: после введения первых 3–5 капель перфторана делали перерыв на 3 минуты, и после последующих 30 капель еще перерыв на 15–20 минут для выявления возможных аллергических реакций. При отсутствии последних продолжали вливание в произвольном темпе, в среднем со скоростью 50 капель в 1 минуту. Изучали у всех животных показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови: время свертывания крови (ВСК) (в сек), протромбиновый индекс (ПТИ) (в %), тромбиновое время (ТВ) (в сек), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (в сек), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) (в мг/100 мл), фибринолитическая активность (ФА) (в мин.), тромбоциты (в тыс.), концентрацию фибриногена (г/л), антитромбина – 111 (АТ-111) (%). Наличие продуктов паракоагуляции оценивали путем обнаружения фибриногена В и этанолового теста до операции и в динамике послеоперационного периода через 1, 3, 5–7, 14 сутки. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием пакета статистических программ Biostat. Достоверность разницы оценивалась по критерию Стьюдента с поправкой Бонферони и критерия Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что после операции удаления матки с придатками в крови оперированных животных отмечали изменения в свертывающей системе крови в виде укорочения ВСК, ТВ, повышения (ПТИ) и концентрации фибриногена, увеличения РФМК и укорочения АПТВ, снижения активности АТ-111 и замедления ФА, увеличения количества тромбоцитов и обнаружения продуктов паракоагуляции в виде положительного этанолового теста, обнаружения фибриногена В в ранние сроки (до 5–7 суток) после операции с последующей тенденцией к нормализации в динамике (табл. 1).

Тромбиновое время на 1 сутки после операции в контрольной группе составило 10,42 ± 1,24 (при контроле 11,42 ± 1,37 сек), а в основной группе отмечено удлинение на 4,3 % – 11,92 ± 1,38 % ($p \leq 0,05$) (норма – 13,67 + 1,3 сек). Через 3 суток после операции отмечали тенденцию к удлинению ТВ в контрольной группе на 27,3 % – (11,67 ± 2,31 сек), основной группе на 44,5 % до 13,25 ± 0,97 сек ($p \leq 0,05$). Спустя неделю ТВ значимо ($p \leq 0,05$) удлинялось в основной группе на 25,3 % – (14 ± 0,74 сек) по сравнению с контрольной группой – на 6,7 % – (11,92 ± 1,16). К концу 2-й недели после операции удаления матки с придатками отмечено дальнейшее удлинение ТВ, особенно оно выражено в основной группе животных – (14,42 ± 0,67), что значимо выше, чем в контрольной группе – (13,3 ± 0,88). На фоне введения перфторана спустя 1 сутки после операции выявили значимое снижение концентрации фибриногена А на 14,5 % до 6,12 ± 0,51 г/л ($p \leq 0,05$) против контрольной группы, где снижение составило 1,4 % – 7,05 ± 0,53 г/л. Спустя 5–7 дней после операции, отмечено дальнейшее снижение его концентрации в основной группе на 27,1 %, что составило 4,84 ± 0,46, а в контрольной группе на 3,7 % до 6,4 ± 0,74 г/л ($p \leq 0,05$). Количество тромбоцитов значимо уменьшалось в

основной группе спустя 1 сутки после операции на 3,4% по сравнению с контролем на 1,09%, через 5–7 сутки соответственно на 27,5 и 10% ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей коагулограммы после операции удаления матки с придатками ($\boldsymbol{M} \pm \boldsymbol{m}$; $\boldsymbol{n} = 12$; $\boldsymbol{p} \leq 0,05$)

Показатели	Норма	На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Тромбоциты (в тыс.)	275 ± 14,4	˚365,3 ± 18,6	˚ 410,5 ± 15,7	˚ 456,4 ± 16,9	˚ 294 ± 9,8
Фибриноген А, г/л	4,3 ± 1,14	˚ 7,15 ± 0,57	˚ 7,2 ± 0,77	˚ 6,64 ± 0,31	˚ 6,38 ± 0,32
Фибриноген В	--	++(34,4 %) +(66,6 %)	++(75 %) +(25 %)	++(58,3 %) +(41,7 %)	++(41,6 %) + (58,4 %)
Время свертывания крови, с	174,4 ± 11,58	˚151,7 ± 7,2˚	˚141 ± 12,86	˚104,2 ± 8,15˚	163,3 ± 7,08˚
Этаноловый тест	--	++(25 %) +(75 %)	++(66,6 %) +(34,6 %)	++(66,6 %) +(34,6 %)	++(41,6 %) +(58,4 %)
РФМК мг/100 мл	22,3 ± 2,57	˚25,67 ± 1,55	˚27,08 ± 1,16˚	˚27,58 ± 1,24	23,8 ± 1,74˚
АТПВ, с	29,2 ± 3,49	24,5 ± 2,99	21,7 ± 3,02	22,8 ± 2,57	26 ± 2,539
ПТИ %	98,75 ± 7,85	˚120,6 ± 5,5˚	107,3 ± 9,65	98,3 ± 8,89	90,5 ± 6,09˚
АТ-111, %	85,1 ± 6,8	70,9 ± 5,8	63,1 ± 4,38	69 ± 6,45	73,1 ± 4,33
Фибринолит. активность, (в мин)	90,4 ± 4,6	˚ 98,4 ± 5,2˚	˚ 110,4 ± 4,6˚	˚ 125 ± 3,4	˚ 96,2 ± 3,8
Тромбиновое время (ТВ) в сек	13,67 ± 1,3	˚11,42 ± 1,37	˚9,17 ± 1,34˚	˚11,17 ± 1,26˚	˚12,08 ± 1,17

Примечание: ˚$P \leq 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями; $P \leq 0,05$˚ – разница достоверна в сравнении в динамике

Через 2 недели после операции более раннюю нормализацию концентрации фибриногена А у оперированных животных выявляли в основной группе, где снижение было на 37,5% – (3,94 ± 0,75), против в контрольной группе на 8,7% – (5,83 ± 0,35 г/л) ($p \leq 0,05$). Норма (4,31 ± 1,145). Показатель ПТИ на 1 сутки после операции в контрольной группе составил 120,8 ± 4,76 %, что выше, чем исходные данные на 0,16% в основной группе на 0,5% – 115,2 ± 3,59% ($p \leq 0,05$). Спустя 3 дня после операции отмечали статистически значимое снижение показателя протромбинового индекса в контрольной группе на 0,8% – 117,2 ± 4,36%, основной группе на 2,6% до 104,6 ± 3,8%. Через неделю и далее показатель ПТИ значимо ($p \leq 0,05$) снижался в основной группе на 2,6% и составил – 95,75 ± 3,7%, а в контрольной группе –111,2 ± 3,28, что все ещё выше на 13, 12%. К концу 2-й недели ПТИ снижался в основной группе животных до 91,33 ± 3,85%, что значимо ниже, чем в контрольной группе – 101,5 ± 5,05%. Норма – 98,75 + 7,85. На фоне введения перфторана отмечали достоверно значимое снижение

уровня РФМК, начиная с 7-х суток после операции. На 1 сутки после операции отмечено снижение его уровня на 13,6%, что составило 22,17 ± 1,95 мг/100 мл в основной группе, а в контрольной – на 12,7% – 22,4 ± 1,7 мг/100 мл. Спустя 5–7 дней после операции, отмечено статистически значимое снижение РФМК в основной группе на 18,2%, что составило 22,58 ± 1,88, а в контрольной группе на 6,02% до 25,9 ± 1,17 мг/100 мл ($p \leq 0,05$). Через 2 недели после операции удаления матки с придатками наблюдали значимое снижение РФМК, более выраженное в основной группе оперированных животных на 14,7% – (20,3 ± 1,37), а в контрольной группе на 2,3% – 23,3 ± 1,4 мг/100 мл ($p \leq 0,05$). Норма – (22,33 ± 2,57).

В третьей серии опытов (основной группе) на фоне инфузии перфторана ВСК достоверно удлиняется в динамике до 2-х недель. ВСК животных, получавших традиционное лечение на 3 сутки после операции удлинено на 10,9%, что составило –156,5 ± 5,63 сек, против животных, получавших в комплексе и раствор перфторана на 17,58 до 165,8 ± 4,76 сек ($p \leq 0,05$). Через неделю показатель ВСК значимо ($p \leq 0,05$) удлинялся соответственно в основной группе 175,8 ± 5,048 сек и контрольной – 161,4 ± 4,78 сек. К концу 2-й недели после операции отмечено дальнейшее удлинение ВСК, особенно выражено оно в основной группе животных – 178,7 ± 4,16 сек, что достоверно выше, чем в контрольной группе – 166,8 ± 5,2 сек. При использовании перфторана наблюдали раннее и статистически значимое удлинение ВСК, чем при использовании традиционного метода лечения при сравнении между собой после операции (на 3,7,14 сутки) ($p \leq 0,05$). После использования традиционного метода лечения отмечали незначимое увеличение активности АТ-111, и на 7 сутки составило –71,2 ± 5,9%, а при применении перфторана увеличение составило –13,5% (80,5 ± 4,4). При сравнении между собой в сравниваемых группах показатели АТ-111 при использовании перфторана статистически выше ($p \leq 0,05$), чем при традиционном методе профилактики во все сроки исследования. При использовании перфторана спустя сутки отмечено удлинение АПТВ на 14,7% что составило – (28,1 ± 2,5 сек), на 3-е сутки на 9,38% – 26,8 ± 1,9 и к 2 неделям на 18,36% – (29 ± 1,05 сек). При сравнении между собой удлинение АПТВ при применении пер-фторана значимо больше ($p \leq 0,05$), чем в контрольной группе.

В группе, где животные получали в комплексе и инфузии перфторана, активность фибринолитичекой системы крови достоверно ускоряла, чего не наблюдалось при использовании традиционного способа лечения при сравнении между собой при одинаковых сроках наблюдения. На фоне комплексной профилактики отмечали уменьшение фибриногена В до ++(18,8%) на 1 сутки после операции и +(81,8%) против контрольной группы, где ++(36,4%) и +(63,6%).Начиная с 3-х суток в основной группе отмечали отсутствие ++, а + обнаруживали – у 54,5% в основной группе против контрольной группы 63,6%. К 5–7 дню после операции обнаруживали фибриноген В только у 27,3% животных основной группы, против контрольной группы – 81,8%.

На фоне комплексной профилактики отмечали уменьшение показателя этанолового теста до ++(8,3%) на 1 сутки после операции против группы контроля – (25%). В группе животных, получавших в комплексе и перфторан, к 2 неделям у 91,7% показатели были нормальные, тогда как в контрольной группе животных этот показатель составил соответственно 50,1% (табл. 2).

Заключение

Проведенный анализ состояния системы гемостаза у оперированных животных продемонстрировал выраженные изменения как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в плазменно-коагуляционном звеньях, выражающиеся повышением активности системы гемостаза и угнетением фибринолитической системы и активности противо-

свертывающей систем крови, что создает риск возникновения ранних тромбоэмболических осложнений. Применение перфторана в комплексной профилактике ранних нарушений в системе гемостаза после обширных операций на матке с придатками способствует снижению тромбогенного потенциала крови, позволяет значительно раньше нормализовать показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови и тем самым снижает риск возникновения ранних тромбоэмболических осложнений после обширных операций на матке с придатками.

Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы у животных в обследованных группах ($M \pm m$; $n = 12$; $p \leq 0,05$)

Показатели	Норма	Основная группа				Контрольная группа			
		На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки	На 1 сутки	На 3-е сутки	На 5-7 сутки	На 14 сутки
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Тромбоцыты (в тыс.)	275±14,4	*ʻ341,2±10,3ʻ	*ʻ359,4±12,7	*330,4±8,9	*ʻ281,3±5,7ʻ	*362±16,6ʻ	*ʻ402,3±14,5ʻ	*410,4±19,2	*ʻ304,7±13,4ʻ
Фибрин н (г/л)	4,3±1,14	*6,11±0,5ʻ	*5,55±0,41	*ʻ4,8±0,46ʻ	*ʻ3,9±0,75ʻ	*7,05±0,53	*6,4±0,5	*ʻ6,4±0,7	*ʻ5,8± 0,35ʻ
Фибрин-н В	--	++(18, 8%) +(81,8%)	+(54,5%)	+(27,3%)-	--	++(36,4%) +(63,6%)	++(36,4%) +(63,4%)	++(9,09%) +81,8%)	++(9,09%) +(36,4%)
ВСК, с	174,4±11,6	ʻ157,1±5,9ʻ	*ʻ165,8±4,76ʻ	*ʻ175,8±5,04ʻ	*ʻ178,7±4,16	151,2±8,1	*156,5±5,6	*ʻ161,4±4,8	*ʻ166,8±5,2ʻ
Этан. тест (%)	--	++(8,3) +(75)	+(66,6)	+(8,3)	+(8,3)	++(25+(75)	++(16)+(83,4)	++(8,3)+(83,3)	++(8,3)+(41,6)
РФМК мг/ 100 мл	22,3±2,57	*22,17±1,9	*22,58±1,6	*22,58±1,88	*20,3±1,37	*24,4±1,7	*25,4±1,4	*25,9±1,65ʻ	*23,3±1,37ʻ
АТПВ, с	29,2±3,49	*28,1±2,5	*26,8±1,93	26,2± 3,22	*29±1,05	*24,2±2,8	*22,1±1,7	23,5±2,4	*24, ±1,17
ПТИ, %	98,75±7,85	*115,2±3,58ʻ	*ʻ104,6±3,8ʻ	*ʻ95,75±3,7ʻ	*ʻ91,3±3,8	*120,8±4,7	*117,2±4,36ʻ	*ʻ111,2±3,27ʻ	*ʻ101,5±5,05
АТ-111, %	85,1±6,8	75,8±2,61 ʻ	*80,5±4,4	*81±5,8	*83,8±4,13 ʻ	70,9±2,47	*71,6±4,35	*71,2±5,9	*73,8±4,56
ФА (в мин)	90,4± 4,6	*95,3±2,98	*100,5±3,03	*105±2,4	*88,2±1,4	*98,2± 3,3	*107,2 ± 3,8	*ʻ115,5±2,7	*ʻ94,3±2,6
ТВ, с	13,67±1,3	*11,9±1,37	*13,25±0,96	*ʻ14±0,74ʻ	ʻ14,4±0,66	*10,4±1,2	*11,67±1,2	*ʻ11,9±1,16ʻ	ʻ13,3±0,88ʻ

Примечания:

ʻ – $P \leq 0,05$ – разница достоверна в сравнении с исходными значениями;

$P \leq 0,05$ ʻ – разница достоверна при сравнении в динамике в пределах одной группы;

* – $P \leq 0,05$ – разница достоверна между основной и контрольной группой при одинаковых сроках наблюдения.

Список литературы

1. Иваницкий Г.Р. и др. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. – Пущино, 2004. – С. 10–17.

2. Кирсанова М.И., Карапетян С.Г. Коррекция гемореологических нарушений у больных с миомой матки в послеоперационном периоде //Акушерство и гинекология. – 1990. – №2. – С. 27–29.

3. Курочка М.П. Прогнозирование послеоперационных тромбоэмболических осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами органов репродукции: дис… канд. мед. наук. – Ростов-н/Д, 2002.

4. Перфторан в интенсивной терапии критических состояний / под ред. Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 1999. – 56 с.

5. Поташов Л.В. Профилактика и лечение ТЭО у больных общехирургического профиля // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2001. – №3. – С. 62–64.

6. Об утверждении отраслевого стандарта «протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №223 от 9 июня 2003 г.

7. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О.В. Макаров, Л.А. Озолиня и др. – М., 2004.

8. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.

9. Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине / под ред. Г.А. Сафронова. – СПб., 2001. – 129 с.

10. Шевлюкова Т.П. Гемокоагуляционные сдвиги у больных с миомой матки до и после операции, их коррекция витаминами-антиоксидантами: дис. … канд. мед. наук. – Тюмень.

Рецензенты:

Магомедов Магомед Гамидович, д.м.н, профессор кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия Росздрава», Махачкала;

Омаров Наби Султан-Мурадович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО «Даггосмедакадемия Росздрава», Махачкала.

USE OF PERFTORAN IN COMPLEX PROPHYLACTIC MEASYRES OF EARLY HEMOREOLOGICAL DISORDERS AFTER UTERUS AND OVARIUM ECTOMIA

Ragimova R.I.

Daghestan state medical academy, Makhachkala,
e-mail: dgma@mail.ru

We represents the results of profilactici thromboembolic complications after uterus and ovarium ectomia. It is proved that application of perftoran in complex therapy induces lowering of trombogenic potencial of the blood and active system hemostasis to signicant reduction of risk occurrence of thromboembolic complication on early stades after operation on the uterus and ovaria.

Keywords: perftoran, profilactica, thromboembolic complication, operation on the uterus and ovaria

УДК 616.33-006.6-091.816:575.174.015.3

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С РАЗЛИЧНЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ТИПАМИ ОПУХОЛИ

Ракитин С.С., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Кузнецова И.А., Севостьянова Н.В.

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, кафедра патофизиологии, Томск, e-mail: rakitinss@yandex.ru

В работе оценивались частоты распределения полиморфных вариантов генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751 у больных раком желудка и у здоровых доноров с целью получения новых фундаментальных знаний о роли молекулярно-генетических маркеров в развитии рака желудка с разным гистологическим типом опухоли. Для двух генов эксцизионной репарации XRCC1 194 и XPD 751 выявлены статистически значимые отличия в сравниваемых группах, рассчитаны относительные риски развития рака желудка при носительстве минорных вариантов данных генов, оценена их статистическая ассоциация с развитием опухоли определенного гистологического типа.

Ключевые слова: рак желудка, гены репарации ДНК

Рак желудка (РЖ) – чрезвычайно актуальная проблема современной онкологии. К настоящему времени РЖ занимает четвёртое место в структуре онкологической заболеваемости, уступая опухолям лёгкого, молочной железы и толстой кишки [1].

В патогенез развития злокачественных новообразований желудка вовлекается множество функционально взаимосвязанных генов, формирующих генные сети, включающих наряду с главными генами (онкогены, гены-супрессоры) второстепенные гены (гены-модификаторы) [2]. В группу генов-супрессоров опухолевого роста входят гены, кодирующие компоненты системы эксцизионной репарации ДНК, играющей важную роль в поддержании стабильности генома. Важнейшими структурными компонентами системы эксцизионной репарации ДНК являются белки, кодируемые генами XPD и XRCC1.

Продукт гена XPD (xeroderma pigmentosum group D, хромосомный локус 19q13.3) функционирует на начальном этапе синтеза всех белков клетки в качестве субъединицы комплексного белка – вспомогательного фактора РНК-полимеразы II. Помимо этого, белок XPD является необходимым участником эксцизионной репарации нуклеотидов. Процесс эксцизионной репарации обеспечивает своевременное удаление из цепей ДНК генетических аддуктов, блокирующих последующую транскрипцию и репликацию ДНК, в случае уменьшения контроля репарации, возможно, способствует появлению нуклеотидных замен [4]. Многоплановость роли белка XPD в процессах транскрипции и репарации ДНК подчеркивается значением полиморфного статуса его гена, определяющего индивидуальные фенотипические различия и предрасположенность к онкологическим заболеваниям [10]. Полиморфизм A35931C в экзоне 23 кодирует аминокислотную замену Lys751Gln в домене связывания активатора хеликазной активности XPD. Конформационное состояние этого участка влияет на стабильность белкового комплекса, ответственного за процесс репарации [6].

Белок, кодируемый геном XRCC1 (X-ray cross-complementing group I, локус 19q13.2), является интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований [9]. Данная система обеспечивает защиту клетки от

агрессивного воздействия факторов внешней и внутренней среды, модифицирующих азотистые основания ДНК и разрушающих ее сахарофосфатный остов. Следует отметить, что модификации оснований представляют собой наиболее распространенный тип повреждений ДНК, которые в зависимости от тканевой принадлежности клеток происходят с частотой до нескольких тысяч в сутки [8].

Полиморфные варианты гена XRCC1 (Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln) фенотипически характеризуются изменением конформации белка XRCC1, снижающего сродство к многокомпонентному белковому комплексу, участвующему в процессе репарации, уменьшая тем самым активность координатора эксцизионной репарации и предположительно снижая тем самым скорость сборки комплекса [7].

Белковые продукты генов XRCC1 и XPD, участвующие в эксцизионной репарации ДНК путем удаления нуклеотидов и оснований, распознают и вырезают одиночные ошибочно спаренные нуклеотиды, петли длиной в 1–3 нуклеотида и исправляют модифицированные сахарные остовы оснований [5]. Изменение конформации репарационного комплекса, обусловленное наличием генных полиморфизмов, может повлиять на индивидуальную восприимчивость к развитию злокачественных новообразований, в том числе и к возникновению рака желудка.

Важной научно-практической задачей является выявление молекулярно-генетических маркеров в развитии и формировании морфологических особенностей злокачественных новообразований желудка на основании анализа распределения полиморфных вариантов генов репарации ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751.

Решение такой задачи позволит использовать их при оценке индивидуальной предрасположенности к развитию рака желудка с целью своевременной профилактики, выбора тактики терапии и прогнозирования отдаленных результатов лечения.

Цель исследования: изучить распределение полиморфных вариантов генов репарации XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751 при раке желудка и оценить их распределение в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 200 больных раком желудка (средний возраст 61 год), из них 131 мужчина и 69 женщин, которые находились на диспансерном учете и стационарном лечении в ОГУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Группу сравнения составили 260 практически здоровых лиц с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Диагноз РЖ основывался на данных анамнеза и результатах рентгенологического, эндоскопического и морфологического обследований. Гистологическое исследование биопсийного и операционного материала больных (выполнено в лаборатории патоморфологии диагностического отделения ОГУЗ «Томский областной онкологический диспансер») позволило разделить всех больных раком желудка на 2 группы в соответствии с классификацией P. Lauren (1956 г.): в первую группу вошли пациенты, имеющие интестинальный гистологический тип (n = 137), во вторую группу – больные с диффузным типом рака желудка, представленного мелко-, полиморфно-, и перстневидноклеточным раком (n = 63).

Материалом для исследования полиморфизмов генов эксцизионной репарации XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751 явилась ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови методом осаждения ДНК на сорбенте (набор «ДНК-сорб-АМ», ФГУН ЦНИИЭ Роспортебнадзора, г. Москва).

Образцы ДНК больных раком желудка и здоровых доноров были протипированы по полиморфизму четырех генов репарации XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 и XPD 751 путем полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с гибридизационно-

флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием четырех пар олигонуклеотидных праймеров и зондов [3].

Результаты и обсуждение

При анализе частоты встречаемости полиморфных вариантов генов XRCC1 G280A и XRCC1 G399A больных раком желудка и здоровых лиц значимых отличий в распределении вариантных генотипов выявлено не было (табл. 1).

Также не выявлена статистическая ассоциация при анализе распределения генотипов генов XRCC1 G280A и XRCC1 G399A у больных с разными гистологическими типами опухоли при сравнении частот как внутри групп больных, так и с частотой встречаемости генотипов здоровых доноров (табл. 2).

Таблица 1

Распределение вариантных генотипов (в абс. знач. и в %) гена XRCC1 280, XRCC1 399, XRCC1 194 и XPD 751 у больных раком желудка и здоровых лиц

Ген	Генотип	Здоровые лица, $n = 260$		Больные раком желудка, $n = 200$		χ^2, p	OR ($CI_{95\,\%}$)
		n	%	*n*	%		
XRCC1 280	GG	237	91,2	176	88,0	$\chi^2 = 4,34$ $p = 0,114$	Не опред.
	GA	23	8,8	21	10,5		
	AA	0	0	3	1,5		
XRCC1 399	GG	167	64,2	115	57,5	$\chi^2 = 0,26$ $p = 2,64$	Не опред.
	GA	72	27,7	62	31,0		
	AA	21	8,1	23	11,5		
XRCC1 194	CC	242	93,1	167	83,5	$\chi^2 = 11,5$ $p = 0,003$	
	CT	18	6,9	31	15,5		2,85 (1,59-6,88)
	TT	0	0	2	1		6,42 (4,31-9,09)
XPD 751	AA	209	80,4	93	46,5	$\chi^2 = 68,72$ $p = 0,000$	
	AC	44	16,9	62	31,0		3,16 (2,57-8,41)
	CC	7	2,7	45	22,5		14,4 (3,76-22,67)

Примечание: *p* – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов и аллелей генов; OR – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по сравнению со здоровыми донорами с 95%-м доверительным интервалом.

В результате проведенного анализа (см. табл. 1) распределения полиморфных вариантов гена XRCC C194T показано статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллеля Т в группе больных РЖ в гетеро- и гомозиготном состоянии по сравнению с частотой встречаемости СТ и ТТ генотипов в группе здоровых лиц. Частота встречаемости генотипа СТ в группе больных РЖ составила 15,5 и 6,92% в группе здоровых доноров. Риск развития РЖ при носительстве СТ-генотипа у здоровых лиц увеличивается почти в 2,5 раза.

Согласно полученным нами данным, (см. табл. 2), в группе больных с диффузным типом РЖ выявлено статистически значимое ($P = 0,000$) увеличение частоты встречаемости СТ и ТТ генотипов (25,4 и 1,59%)

по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (6,92 и 0% соответственно). Также отмечалось увеличение в два раза частоты встречаемости CT и TT генотипов (25,4 и 1,59% соответственно) у больных диффузным РЖ по сравнению с таковой у пациентов с интестинальной формой опухоли (10,95 и 0,73% соответственно).

Таблица 2

Частота встречаемости вариантных генотипов (в абс. знач. и в %) генов XRCC1 280, XRCC1 399, XRCC 194и XPD 751 у больных раком желудка (РЖ) с разными гистологическими типами опухоли и у здоровых доноров

Ген	Генотип	Здоровые лица, n = 260		Больные интестинальным РЖ, n = 137		P1	Больные диффузным РЖ, n = 63		P2
		n	%	n	%		n	%	
XRCC1 280	GG	237	91,2	123	89,8	0,056 χ^2=5,782	53	83,7	0,144 χ^2 = 3,879 P* = 0,131 χ^{2*} = 4,065
	GA	23	8,8	11	8,0		10	16,3	
	AA	0	0	3	2,2		0	0	
XRCC1 399	GG	167	64,2	80	58,4	0,387 χ^2 = 1,898	35	55,6	0,425 χ^2 = 1,709 P* = 0,890 χ^{2*} = 0,234
	GA	72	27,7	41	29,9		21	33,3	
	AA	21	8,1	16	11,7		7	11,1	
XRCC1 194	CC	242	93,1	121	88,3	0,144 χ^2 = 3,869	46	73	0,000 χ^2 = 22,858 P* = 0,025 χ^{2*} = 7,340
	CT	18	6,9	15	11		16	25,4	
	TT	0	0	1	0,7		1	1,6	
XPD 751	AA	209	80,4	72	52,6	0,000 χ^2 = 45,25	21	33,3	0,000 χ^2 = 70,44 P* = 0,040 χ^{2*} = 6,429
	AC	44	16,9	38	27,7		24	38,1	
	CC	7	2,7	27	18,7		18	28,6	

Примечание: P1 – уровень статистической значимости различий частот генотипов между группами больных с интестинальным РЖ и здоровыми донорами, P2 – уровень статистической значимости различий частот генотипов между группами больных диффузным РЖ и здоровыми донорами, P* – уровень статистической значимости различий частот встречаемости генотипов между группами больных интестинальным и диффузным гистотипами РЖ, χ^2 – стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов между группами больных РЖ и здоровыми донорами, χ^{2*}– стандартный критерий Пирсона для сравнения частот генотипов между группами больных интестинальным и диффузным гистологическими типами РЖ.

Обращало на себя внимание отсутствие значимых отличий в распределении полиморфных генотипов у здоровых доноров и больных интестинальным типом РЖ (P = 0,144).

Согласно полученным результатам, представленным в табл.1, частота встречаемости генотипов AC и CC гена XPD 751 в группе больных РЖ составила 31 и 22,5% соответственно, которая статистически значимо превышала аналогичные показатели у здоровых индивидов (16,92 и 2,69% соответственно). У больных РЖ генотип AC встречался в 2 раза чаще, а генотип CC – в

8 раз чаще, чем у здоровых лиц. Риск развития РЖ у здоровых носителей генотипа АС составил 3,16 раза, а генотипа СС – 14,44.

При анализе распределения вариантных генотипов гена XPD 751 между группами больных диффузным и интестинальным типами РЖ было показано значимое увеличение более чем в 1,5 раза частоты встречаемости генотипов АС и СС у больных диффузным РЖ по сравнению с таковой у больных интестинальным типом опухоли. Установлено, что частота встречаемости генотипов АС и СС у больных диффузным РЖ (38,10 и 28,57% соответственно) оказалась выше, чем у здоровых лиц (16,92 и 2,69% соответственно) при $P < 0,05$. OR диффузного РЖ для носителей генотипа АС – 5,4, СС-генотипа – 25,6.

Показано, что при распределении вариантных генотипов гена XPD A751C у больных интестинальным РЖ частота встречаемости АС-генотипа обнаруживалась чаще в 1,6 раза, СС-генотипа – более чем в 7 раз, чем у здоровых лиц ($P = 0,000$). Наличие генотипа АС и СС у носителей увеличивает риск интестинального типа РЖ в 2,5 и 11 раз соответственно.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфные варианты генов эксцизионной репарации нуклеотидов и оснований ДНК XRCC1 C194T и XPD A751C статистически ассоциированы с развитием рака желудка. На основании полученных результатов при изучении распределения вариантных генотипов в зависимости от гистологического типа опухоли можно констатировать, что минорные варианты генотипов генов XRCC1 C194T и XPD A751C статистически ассоциированы в большей степени с развитием диффузного РЖ. Выявленные отличия в распределении вариантных генотипов, кодирующих отдельные структурные единицы сложного комплекса, участвующего в эксцизионной репарации ДНК, могут свидетельствовать о высоком уровне взаимодействия его компонентов. Результаты данной работы могут быть положены в основу разработки молекулярно-генетических методов ранней диагностики, направленных на выявление групп повышенного риска развития РЖ с целью дальнейшего проведения в них профилактических мероприятий.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы ГК № П 805 от 17.08.2009 г.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез: роль генетических и канцерогенных факторов // Тезисы Российской конференции по фундаментальной онкологии. – М., 2005. – С. 4–5.

2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко И.Н. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). – Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 272 с.

3. Заридзе Д. Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.

4. Литвяков Н. В., Фрейдин М. Б. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия // Экологическая генетика человека. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 24–33.

5. Мансурова Г.Н., Иванина П.В., Литвяков Н.В. Хромосомные аберрации и полиморфизм генов эксцизионной репарации у работников СХК с онкологическими заболеваниями // Сибирский онкологический журнал. – 2008. Приложение № 1. – С. 84–85.

6. Benhamou, S. ERCC2/XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review / S. Benhamou, A. Sarasin // American Journal of Epidemiology. – 2005. – Vol. 161, № 1. – P. 1–14.

7. Brem, R. XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells / R. Brem, J. Hall // Nucleic Acids Research. – 2005. – Vol. 33, № 8. – P. 2512–2520.

8. Scharer, O. D. Chemistry and biology of DNA repair // Angewandte Chemie International Edition. – 2003. – Vol. 42, № 26. – P. 2946–2974.

9. Wood, R. D. Human DNA repair genes / R. D. Wood., M. Mitchell, J. Sgouros, T. Lindah // Science. – 2001. – Vol. 291, № 5507. – P. 1284–1289.

10. Wu, X. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes / X. Wu, J. Gu, H. B. Grossman et al. // American Journal of Human Genetics. – 2006. – Vol. 78, № 3. – P. 464–479.

Рецензенты:

Рыжаков Василий Михайлович, д.м.н., зав. радиологическим отделением ОГУЗ «Томский областной онкологический диспансер»;

Кошель Андрей Петрович, д.м.н., профессор, директор НИИ Гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова, Северск.

GENETICS POLYMORPHISM OF DNA REPAIR GENES GASTRIC CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES OF TUMORS

Rakitin S.S., Dmitrieva A.I., Novitsky V.V., Kuznetsova I.A., Sevostyanova N.V.

Siberian state medical university, Department of Pathophysiology, Tomsk, e-mail: rakitinss@yandex.ru

We evaluated the frequency distribution of polymorphic variants in DNA repair genes XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 399 and XPD 751 gastric cancer patients and healthy controls, leading to new fundamental knowledge about role of molecular genetic markers of tumor development gastric cancer with different histological types of tumors. Statistically significant differences were identified in the two groups for the two excision repair gene XRCC1 194, and XPD 751, relative risks were calculated of gastric cancer in carriers of the minor variants of these genes.

Keywords: Gastric cancer, DNA repair genes

УДК 815.038:0.36.-12-08.

ПРИМЕНЕНИЕ СУБСТРАТОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Романцов М.Г., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Александрова Л.Н., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Саватеева-Любимова Т.Н., Емельянова О.Ю., Бизенкова М.Н.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова»; ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России; Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург; Медицинский институт ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: mr@nextmail.ru

Фармакотерапевтический эффект сукцинатсодержащих препаратов (ремаксол, цитофлавин) при хронических поражениях печени обеспечивается их гепатопротекторной активностью, за счет снижения синдрома цитолиза, холестаза, улучшения белково-синтетической функции печени, минимизацией мезенхиально-воспалительного синдрома, подавлением процессов липопероксидации, стабилизацией ферментов первой линии антиоксидантной защиты, а также улучшением качества жизни, психического состояния и социальной активности больных.

Механизм гепатопротекторного действия реализуется посредством антигипоксантоного, антиоксидантного, мембранопротекторного и опосредованного детоксицирующего эффектов.

Ключевые слова: хроническое поражение печени, гепатопротекторная, антиоксидантная, антигипоксантная, мембранопротекторная активности, ремаксол, цитофлавин, качество жизни, психологические изменения

Актуальность проблемы. Вирусный гепатит С (ВГС) является растущей проблемой мирового здравоохранения, затрагивая около 170 млн людей. Распространенность HCV-инфекции достигает 20%, являясь одной из основных причин формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [20, 25, 22].

В России хронический гепатит С (ХГС) остается серьезной социальной и медицинской проблемой, представляя угрозу национальной безопасности страны, поскольку численность больных ХГС приближается к 2 млн. Заболеваемость гепатитом С составляет 12 человек на 100 000 населения, а возраст пациентов обычно не превышает 40 лет [12].

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны, для них характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции, с последующим прогрессированием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, с разным инициирующим агентом, формирует хронические заболевания печени [7]. В патогенезе повреждения гепатоцитов значительную роль играет тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ с активацией свободнорадикальных процессов [8, 16].

HCV, вызывая оксидативный стресс, с повреждением митохондриальной мембраны, снижает активность ферментных комплексов дыхательной цепи, способствуя

развитию тканевой гипоксии. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами, синтезируемыми клетками Купфера. Подавляя антиоксидантную защиту, АКМ способствуют развитию внепеченочных осложнений [2, 5, 8, 14, 19, 24].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических поражений печени («адекватной моделью» является ХГС), включает средства метаболической терапии, эффективность которых не всегда достаточна. Это обусловило включение в разрабатываемые оригинальные композиции митохондриального субстрата (янтарная кислота, сукцинат) [2]. Созданные лекарственные средства выделены [4] в фармацевтическую группу, названную «субстратами энергетического обмена» или «субстратные антигипоксанты». Их действие носит неспецифический характер: уменьшают уровень активных метаболитов кислорода, повышая клиническую эффективность терапии [9, 11, 12, 17].

Таким образом, изучение «субстратов энергетического обмена», включая механизм действия, фармакотерапевтичекую эффективность, при хронических поражениях печени, роль которой в метаболических реакциях организма исключительна, представляется актуальным и весьма своевременным.

Цель исследования: на основании комплексного клинико-лабораторного, психологического обследования оценить течение инфекционного процесса и влияние на него лекарственных средств, ориентированных на коррекцию митохондриальной дисфункции больных хронической HCV-инфекцией.

Материал и методы исследования

Клиническое исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Экспериментальная часть исследований выполнена в лаборатории лекарственной токсикологии ФГУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». Токсическое поражение печени изучено при введении животным (мыши n = 49) экстракта грибов, включающего токсины: α/β-аманитины, фаллоидин, Доза 1 LD_{50} вводимого экстракта составила – 0,67 ± 0,21 мл/10 г. Для оценки вирусного поражения печени использована модель аденовирусного гепатита (хомячки n = 39). Лекарственное поражение печени моделировалось у животных (n = 21) введением гепатотропного яда – циклофосфана в дозе LD_{50} (200 мг/кг массы) [2].

В клиническое исследование включено 138 больных в возрасте от 19 до 58 лет, мужчин было 102 (73,9%), женщин 36 (26,1%), средний возраст больных составил 36,0 ± 6,3 лет, с верифицированным диагнозом: «Хронический гепатит С». Проводимое исследование согласовано с этическим комитетом ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия им. И.И. Мечникова» и этическим комитетом Санкт-Петербургской клинической инфекционной больницы №30. Дизайн исследования – контрольно-сравнительное изучение фармакотерапевтической эффективности сукцинатсодержащих препаратов. Метод клинико-лабораторного анализа включал: осмотр пациентов по органам и системам, определение размеров печени по Курлову. Клинико-биохимические исследования проводились в соответствии со стандартами обследования больных хроническим вирусным гепатитом. Генотип HCV определялся с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» ЦНИИ эпидемиологии. При биохимическом исследовании для выявления синдрома цитолиза, определяли активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) по Райтману и Френкелю в модификации К.Г. Капетанаки и Т.С. Гладкова (1962); для определения характера нарушений пигментного обмена – содержание билирубина в сыворотке крови методом Ендрашика (Тодоров, 1963). Для выявления нарушений белково-синтетической функции печени ис-

пользованы методы: определение общего белка и белковых фракций сыворотки крови микробиуретовым методом по Д. Бейли (1965). Для выявления холестаза определялся уровень щелочной фосфатазы и гамма-глютамилтранспептидазы ферментным методом с использованием унифицированных наборов фирмы «Human». Определение биохимических параметров (протромбиновый индекс, фибриноген, лактатдегидрогеназа, тимоловая проба, креатинин, мочевина) проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Integra 400 фирмы Roche (Швейцария). Для оценки показателей антиоксидантной системы (АОС) изучены активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) гемолизата крови [15].

Инструментальные методы исследования больных включали проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости аппаратом «Hitachi EUB-450», учитывались размеры печени, уровень эхогенности, однородность структуры ткани, характеристика контуров, изменений сосудистого рисунка. Оценка параметров качества жизни проведена с использованием шкалы «SF=36», позволяющей больным субъективно оценить состояние и самочувствие здоровья и высказать мнение о проводимом лечении. Психологические изменения наблюдаемых больных оценивались по шкале госпитальной тревоги и депрессии, по тесту BSI, ориентированных на выявление синдромов пограничного состояния [1, 3, 18].

В работе (экспериментальном и клиническом разделе) использованы лекарственные препараты, являющиеся субстратными композициями сукцината (янтарной кислоты): ремаксол – гепотопротектор, раствор для инфузий; цитофлавин – метаболический корректор. Ремаксол – (Р№ 00034/09), препарат относится к фармакотерапевтической группе – «метаболическое средство», показан больным с токсическим, лекарственным, алкогольным, вирусным поражением печени. Цитофлавин (Р№003135/01), препарат относится к фармакотерапевтической группе «метаболическое средство», показан при гипоксических/ишемических состояниях, энцефалопатиях различного генеза, включая печеночную. Глюкоза использована как субстрат энергетического обмена: усиливает окислительно-восстановительные процессы в организме, улучшает антитоксическую функцию печени, оказывает дезинтоксикационное, метаболическое действие [4]. Препараты назначались в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Рандомизация больных проведена с помощью метода «конвертов» на 3 группы: пациенты 1-й группы (51 человек) получали препарат ремаксол, раствор для инфузий, больным 2-й группы (38 человек) вводился раствор цитофлавина, больные 3-й группы (49 человек) получали 5%-й раствор глюкозы (группа сравнения).

Для статистической обработки полученных данных использованы программы Excel 2000 и Statistica 5.5. Оценка значимости различий между группами проведена с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, Т-критерия Вилкоксона, параметрического t-критерия Стьюдента. Уровень значимости выбран равным 0,05, результат считается статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

С учетом доказанной фармакологической активности меглюмина Na – сукцината (раствор реамберина) созданы [2] субстратные композиции для коррекции процессов свободно-радикального окисления и метаболических нарушений. Это цитофлавин, раствор для внутривенного введения и ремаксол, раствор для инфузий, ионный состав которых сбалансирован и приближен к составу плазмы крови.

На экспериментальных моделях вирусного, токсического и лекарственного гепатитов изучена их фармакологическая активность. Вирусное поражение печени животных сопровождалось цитолизом. На это указывало повышение активности АлАт (в 9,5 раз), в сравнении с контролем (0,20 ± 0,03 мккат/л). Повышенный уровень

процессов липопероксидации (повышение МДА в 3,3 раза), сниженная активность ферментативного звена внутриклеточной АОС (каталаза в 2,4 раза) и сдвиг энергетического метаболизма клеток в сторону анаэробного гликолиза (рост ЛДГ в 1,8 раз) свидетельствовали о метаболических нарушениях. Уровень щелочной фосфатазы и тимоловой пробы повышен соответственно в 3,1 и 3,4 раза при концентрации билирубина, превышающего норму в 2,3 раза.

Сукцинатсодержащие препараты уменьшали число очагов вирусного поражения печени. Цитофлавин сохранял 7,5 (от 6 до 9) очага, ремаксол 4 (от 3 до 5) очага, а в группе животных без лечения, на фоне прогрессирующего поражения печени, число очагов составило 14,5 (от 11 до 18) на 10 мм^{2}площади среза. Выраженное торможение некротических процессов у животных, получавших терапию, значительнее выражено под воздействием ремаксола, чем под влиянием цитофлавина.

У животных при токсическом поражении печени повышена (в 13,6 раза) активность АлАТ, которая составила 2,45 ± 0,11 при уровне у интактных животных 0,18 ± 0,03 мккат/л. Уровень билирубина достиг 7,5 ± 0,3, против 4,0 ± 0,4 ммоль/л (интактные животные), на фоне увеличения ЛДГ в 1,8 раза, тимоловой пробы – в 3,5 раза. В 8,3 раза снижен резерв сульфгидрильных групп и гликогена (в 5,2 раза) при падении уровня восстановленного глютатиона до 51,0 ± 7,5, против 136,0 ±7,0 мг%. При индивидуальной динамике показателей наблюдалось снижение (–2,3–1,4 ммоль/л) уровня билирубина, падение (–1,84–1,53 мккат/л) цитолиза на фоне терапии сукцинат содержащими препаратами, соответственно ремаксолом и цитофлавином.

Анализируя результаты экспериментальных исследований, установлено, что сукцинатсодержащие препараты, обладают антиоксидантным действием (повышение уровня восстановленного глютатиона, сохранение концентрации сульфгидрильных групп белков в печени, на уровне интактных животных, позволив стабилизировать тиол дисульфидный статус гепатоцитов). Повышение активности антиперекисной защиты препятствует повреждению клеток реакционными продуктами метаболизма. Уровень МДА и концентрация ДК у животных без лечения превышали норму в 2,2 раза, ремаксол снижал в 1,2 и 1,9 раза уровень МДА и ДК, которые составили 17,45 ± 3,97 при уровне у интактных животных 14,77 ± 0,68 нмоль/гткани. Сукцинатсодержащие препараты увеличивали низкую активность каталазы, индуцируя влияние на ферменты первой линии антиоксидантной защиты, предупреждая рост пероксидации липидов в клетках печени. Антиоксидантный эффект доказан по росту концентрации низкомолекулярного антиоксиданта клетки – восстановленного глютатиона. Уровень глютатиона увеличился на +61,0 и +32,0% соответственно под влиянием цитофлавина и ремаксола. Снижение на фоне терапии (–1,62 и –1,12 ммоль/ч/л) активности ЛДГ связано с «эффектом Пастера» – сдвиг влево финальной реакции гликолиза при достаточном количестве кислорода, что говорит о переходе энергетического обмена на аэробный тип и характеризует антигипоксический эффект сукцинатсодержащих препаратов. Восстановление уровня глютатиона и сохранение его уровня в течение 24-х часов связано с метионином, входящим в состав ремаксола.

В связи с нарушением естественной цитопротекции изучены интенсивность перекисного окисления липидов и процессы клеточного дыхания в ткани печени (моделирование лекарственного поражения) экспериментальных животных, которым вводился гепатотоксикант (циклофосфан). Препарат подавлял (в 3,3 раза) интенсивность утилизации NAD – зависимо окисляемых субстратов (до 0,14 ± 0,01, против 0,46 ± 0,01 мкл/мг), вызывая в клетках печени биоэнергетическую гипоксию, истощая пул восстановленного NADH+ в клетках печени. Внесение в среду инкубации субстрата независимого окисления (янтарно-

кислого натрия) повышало (до 2,2 ± 0,03, против 0,85 ± 0,03 мкл/мг) скорость потребления кислорода у животных, восстанавливая содержание сульфгидрильных групп (16,7 ± 0,3, против 10,6 ± 0,7, при норме14,7 ± 0,7 мкмоль/г), что говорит об антигипоксантном действии изучаемых препаратов. На истощение энергетических субстратов гепатоцитов, необходимых для антирадикальной защиты, указывает падение активности Г-6-Ф-ДГ, фермента – основного источника NADPH в реакциях пентозофосфатного пути окисления глюкозы и кофермента для редуктазы цитохрома P_{450} и глютатионредуктазы. Индуцированная выработка Г-6-Ф-ДГ обеспечивает цитопротекторное действие, предупреждая истощение пула восстановленной формы глютатионредуктазы, восстанавливая глютатион [23]. Отмечена тенденция к нормализации активности каталазы, концентрация которой увеличивалась в 1,6 раза, умеренно превысив (+119,67 мкмоль/г) уровень фермента интактных животных. Эффект подтвержден изучением активности глютатионпероксидазы – «предупредительного» фермента антиоксидантной защиты, а также конечных продуктов перекисного окисления липидов. Активность малонового диальдегида и диеновых конъюгат снизилась до 316,7 ± 15,3 и 17,45 ± 3,97 при уровне интактных животных 175,5 ± 18,8 и 14,77 ± 0,68 нмоль/г ткани соответственно. Уровень защиты клеток от избытка эндогенных метаболитов и ксенобиотиков осуществляет глютатион-S-трансфераза, локализованная в цитозоле, митохондриях и ядрах клеток, являющаяся важным защитным механизмом клетки, как за счет реакций коньюгации, так и за счет ковалентной и нековалентной связи различных субстратов [6, 16]. Индуцирующее влияние препаратов на активность фермента способствовало достижению уровня 572,5 ± 45,0, против 346,8 ± 17,2 мкмоль/г ткани, превысив в 1,4 раза, уровень ферментов интактных животных.

Мембраностабилизирующий эффект препаратов проявился в снижении активности индикаторных печеночных ферментов и сопровождался падением уровня гидроперекисей липидов, а детоксицирующий эффект проявился в уменьшении эндогенной интоксикации. Ведущая роль в обезвреживании H_2O_2 и органических гидроперекисей в условиях перекисного стресса принадлежит глютатионперексидазе. Падение (в 1,3 раза) активности фермента, в сравнении с уровнем фермента интактных животных, составило -5,76 мкмоль/гткани. Образующиеся в результате окислительного стресса активные формы кислорода повреждают не только липидные и белковые структуры, но и нуклеиновые кислоты, вызывая цитолиз [10, 13].

Таким образом, сукцинатсодержащие препараты, восстанавливая метаболизм энергетических субстратов гепатоцитов, реализуют антиоксидантный, мембраностабилизирующий и антигипоксантный эффекты. Снижая уровень билирубина и щелочной фосфатазы, повышая активность глютатион-S-трансферазы, обеспечивают детоксицирующую функцию. Доказанные фармакологические свойства препаратов позволили рассматривать их как перспективные лекарственные средства, обладающие гепатопротективной активностью, которые целесообразно использовать в клинике при поражении печеночной паренхимы с целью коррекции метаболических нарушений.

Основные клинические симптомы ХГС неспецифичны. Наблюдаются при хронических заболеваниях печени любой этиологии, а повреждения печени с нарушением метаболизма требуют адекватной патогенетической терапии [9, 11, 12, 14]. Среди жалоб у наблюдаемых больных преобладали признаки астеновегетативного синдрома: слабость наблюдалась у (110) 79,7% больных; утомляемость у 66,1% пациентов, повышенная потливость в 3,0% случаев. Жалобы диспептического характера выявлялись у 23,2–28,3% пациентов и сочетались с астеновегетативным синдромом. 26,8% больных жаловались на тошноту по-

сле приема пищи или в перерывах между ее приемами. Болезненность живота выявлена у 45 (32,6%) наблюдаемых больных.

Необходимо отметить наличие психоневрологических нарушений, проявляющихся в снижении внимания у 68 (49,3%) больных, нарушении сна у 33 (23,9%) пациентов, у 8 (5,8%)% больных наблюдались эмоциональная лабильность и подавленность. Проведена оценка психологических особенностей пациентов с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии». Выявлено «снижение психической активности», характеризующееся физической слабостью, повышенной истощаемостью, раздражительностью, снижением продуктивности психических процессов, расстройствами сна и вегетативно-соматическими нарушениями. Диапазон набранных баллов соответствовал симптоматике «умеренно выраженной астении». Выявлены и специфические черты на основании результатов исследования копинг-механизмов, нацеленных на свое окружение, на самого себя (либо на то и другое), на эмоциональную реакцию, что характеризуется термином «способ приспособления» к проблеме. Так, в «поведенческой сфере» наблюдалось обращение за помощью. В «когнитивной сфере» – отмечена растерянность. В «эмоциональной сфере» отмечалось самообвинение. Исследование сопутствующей симптоматики (тест BSI) у пациентов подтвердило наличие психологических изменений личности, характеризующихся снижением психической активности (синдром астении), выраженностью тревожности и депрессии, затруднением в создании продуктивного контакта с окружением.

У наблюдаемых пациентов выявлен повышенный уровень липопероксидации, проявляющийся в увеличении уровня ДК и МДА. Патологический процесс проявился умеренно-выраженной активностью у 45% больных по уровню АлАТ, увеличение активности которой составило от 4 до 8N, низкая активность отмечена у 36,4%, а высокая активность проявилась лишь у 18,5% больных. Дисбаланс со стороны белкового обмена проявился в снижении уровня альбумина и увеличении фракции γ-глобулина с тенденцией к повышению фракций $\beta_1\beta_2$. У больных хроническим гепатитом С сопутствующие соматические заболевания регистрировались в 92,8% случаев. Выявлен симптомокомплекс со стороны желудочно-кишечного тракта, который проявлялся диспептическим синдромом у 23,2–28,3%, нарушение пигментного обмена выявлено у 29,7% больных. У 32,6% пациентов определялась болезненность при пальпации живота в области правого подреберья, гепатомегалия отмечена у 88,4%, а спленомегалия – в 9,4% случаев. Астеновегетативный (слабость, утомляемость, нарушение сна) синдром являлся ведущим и сопутствовал 81,2% больным.

Патогенетическая терапия хронических поражений печени направлена на адекватную фармакологическую коррекцию мультифакторных звеньев патогенеза [17, 8, 9, 7]. HCV, снижая метаболическую активность митохондрий, способствует развитию гипоксии, а антиоксиданты, регулирующие гомеостаз клетки, повышая активность дыхательной цепи митохондрий (лучше ферментов дыхательной цепи), минимизируют дистрофические изменения в печени, предотвращая индуцированную активными метаболитами кислорода клеточную гибель при гипоксии [24, 21].

К препаратам такого направления относятся антигипоксанты/антиоксиданты, выделенные в группу – «энергообеспечивающие средства – антигипоксанты», куда входят и «регуляторы энергетического обмена/субстраты энергетического обмена», – сукцинатсодержащие препараты, разработанные на основе янтарной кислоты и/или ее солей [2, 4].

Наблюдаемые пациенты с ХГС (рандомизированны, использовался метод «конвертов») разделены на 3 группы: больным 1-й группы (n = 51) вводился раствор ремаксола для инфузий; пациенты 3-й группы (n = 49) получали 5%-й раствор глюкозы –

препарат сравнения. Больным, включенным при проведении рандомизации во 2-ю группу (n = 38), был назначен раствор цитофлавина для внутривенного введения.

Основное большинство больных имели умеренно-выраженную и низкую активность вирусного процесса, что составило соответственно 43–47% и 31–39%.

Таблица 1

Активность патологического процесса у наблюдаемых больных ХГС

	Наблюдаемые группы больных		
	Группа 1, больные, получавшие ремаксол, n = 51	Группа 3, больные получавшие раствор глюкозы 5%, n = 49	Группа 2, больные, получавшие цитофлавин, n = 38
Высокая (> 8N)	9/17,6 ± 2,2	8/16,3 ± 1,7	8/21,1 ± 1,9
Умеренная (4–8N)	22/43,1 ± 1,9	22/44,9 ± 1,4	18/47,3 ± 1,6
Низкая (< 4N)	20/39,2 ± 1,7	19/38,8 ± 1,1	12/31,6 ± 1,4

Определение генотипа HCV проведено у 62 больных. Среди генотипов преобладал генотип 1b (51,6%) и генотип 3а (33,9%). Течение ХГС по частоте и выраженности клинических проявлений характеризовалось минимально-выраженными признаками. Индивидуальная динамика показателей, характеризующих функциональную активность печени (табл. 2), указывает на то, что у пациентов 1-й группы, получавших ремаксол, наблюдалась более быстрое снижение (–79,7 МЕ) γ-ГГТП, у получавших цитофлавин (группа 2) оно составило (–57,7 МЕ), против –40,8 МЕ, у пациентов группы сравнения. На этом фоне отмечено снижение общего билирубина, уровень которого к окончанию лечения нормализовался, составив –31,9, против –7,8 у больных группы сравнения. У пациентов 2-й группы, получавших цитофлавин, динамика холестатического синдрома была менее выражена, составив –57,7 и –19,0 соответственно в сравнении с пациентами 1-й группы, получавших ремаксол.

Таблица 2

Динамика изменений показателей, характеризующих функциональную активность печени под влиянием проводимой терапии

Группы больных, препарат	Изменение (Δ -дельта) показателя в динамике наблюдения					
	ГГТП-γ	ЩФ	БИЛ	ЛДГ	АлАТ	АсАТ
1-я, n = 51, ремаксол	–79,7 ± 1,4*	–26,1 ± 0,2*	–31,9 ± 0,9*	–169,5 ± 3,1*	–149,5 ± 4,1**	–82,0 ± 1,1**
3-я, n = 49; глюкоза	–40,8 ± 0,7	–7,8 ± 0,08	–14,5 ± 0,4	+41,7 ± 3,4	–22,5 ± 2,2	–18,7 ± 0,6
2-я, n = 38 цитофлавин	–57,7 ± 1,3*	–19,0 ± 0,2*	–26,5 ± 0,2*	–135,9 ± 3,3*	–148,0 ± 3,8**	–60,8 ± 1,1**

Примечание: p < 0,05*; 0,01** в сравнении с группой контроля (больные, получавшие глюкозу 5%-й раствор).

Щелочная фосфатаза – дефосфорилирует белки, снижая активность регуляторных ферментов. Её средние уровни были незначительно выше, чем у здоровых лиц (138,2 и 139,7, при норме до 120 МЕ/л), а частота гиперферментемии не превышала 33,5%. Хроническое поражение печени носит смешанный гепатоцеллюлярный/холестатический характер, что подтверждается коэффициентом (R) ЩФ/АлАТ, равным R < 2. До лечения в исследуемых группах он равнялся 0,49 ± 0,01, а у больных группы сравнения – 0,73, терапия сукцинатсодержащими растворами увеличила коэффициент до 0,82, а у пациентов группы сравнения он равнялся 0,63.

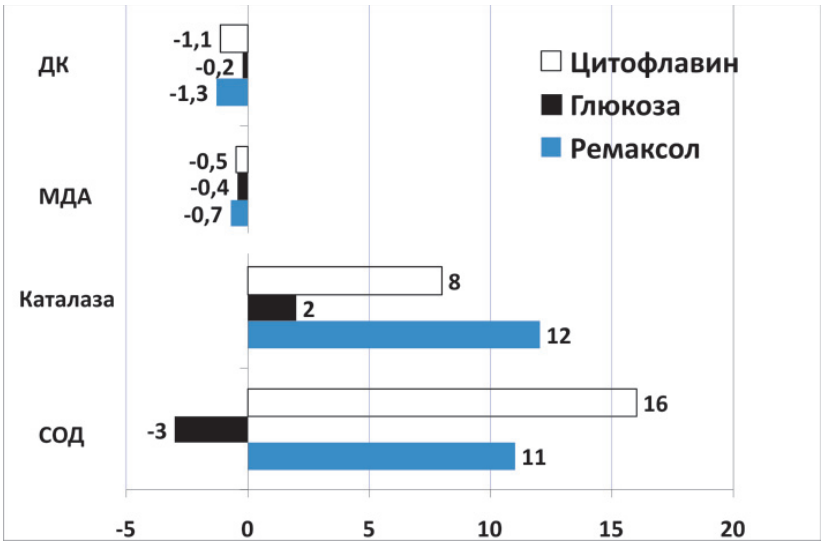
Проявление мезенхимально-воспалительного синдрома, в зависимости от вида применяемого лечения, характеризуется тем, что до начала лечения у больных всех групп выявлен умеренный дисбаланс со стороны белковых фракций, проявляющийся в падении общего белка, умеренным снижением (в 1,1 раза) уровня альбумина, повышении (1,3 раза) содержания фракции γ-глобулина. Увеличение (+3,3 г/л) альбуминов отмечено после лечения ремаксолом на фоне выраженного (–2,4%) снижения γ-глобулина (до 17,9 ± 0,3) под влиянием ремаксола, умеренное (в 1,1 раза) его падение под влиянием цитофлавина (18,7 ± 0,4), с отсутствием изменений у больных, получавших раствор глюкозы. Уровни креатинина, мочевины на протяжении курса терапии не менялись, а частота их повышенных значений была от 0 до 2,1%, без значимых изменений в ходе лечения. Цитолитический синдром (катаболизм нуклеиновых кислот за счет распада ядер гепатоцитов) косвенно характеризует и уровень мочевой кислоты (369–396 мкмоль/л),который соответствовал средним значениям нормы (214–458 мкмоль/л), однако в динамике наблюдения отмечался небольшой рост в 1 раза (в пределах значений нормы). Эти изменения можно связать с процессами окисления пуриновых азотистых оснований на микросомах (цитохром Р450, НАДФ-зависимые дегидрогиназы), с активацией ферментов дыхательной цепи и увеличением синтеза и потребления макроэргов, прежде всего АТФ, одним из конечных продуктов метаболизма которых является мочевая кислота. Подобного факта у больных, получавших глюкозу, выявлено не было. Следовательно «транзиторная гиперурикемия», отражает антигипоксическое действие сукцинатсодержащих растворов, поскольку образование мочевой кислоты из гипоксантина под действием ксантиноксидазы (как конечного продукта распада пуринов) возможно только в гепатоцитах и не происходит в других клеточных структурах [16] .

Прооксидантную и антиоксидантную системы у пациентов оценивали с помощью тестов, характеризующих процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов (СОД, каталаза), обезвреживающих токсичные продукты ПОЛ. До начала терапии у больных ХГС наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ, проявляясь нарастанием концентрации продуктов липопероксидации (МДА и ДК). Антиоксидантная система характеризовалась (рисунок) увеличением активности факторов обезвреживающих первичные кислородные радикалы – СОД и каталазы в 1,3 и 1,4 раза соответственно. У больных, получавших цитофлавин и ремаксол, наблюдалось снижение активности продуктов липопероксидации, как по МДА (–0,54 и –0,72, соответственно) [составив соответственно 2,9 ± 0,9 и 3,2 ± 1,1 ммоль/мл, против 4,9 и 4,4 ммоль/мл, так и по ДК (–1,06 и –1,31, соответственно), составив, 4,1 ± 1,1 и 3,9 ± 1,4, позволив стабилизировать процессы липопероксидации за счет повышения активности ферментов СОД (до 16,2 и 11,2 усл. ед, соответственно) и каталазы (до 8,3 и 11,7 мккат/л соответственно).

Повышение активности каталазы связано с увеличением концентрации ее субстрата – перекиси водорода, являющегося продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. Нарастание концентрации янтарной кислоты на фоне введения сукци-

натсодержащих растворов происходит за счет усиления активности ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы (чему способствует и увеличение концентрации рибофлавина-кофактора – фермента, входящего в состав цитофлавина), катализирующей 5-ю реакцию цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), входящей в состав 2-го митохондриального ферментного комплекса.

В результате пероксидный радикал активирует антиоксидантные системы клетки, характеризуя механизм действия сукцината [6, 16].



Динамика изменений показателей, характеризующих активность прооксидантной и антиоксидантной систем, у больных ХГС

У больных группы сравнения (3-я) изменение показателей было минимальным, составив по уровню каталазы 1,8, а вот активность СОД снизилась на 3,0 усл.ед.

Активность ферментов, инактивирующих супероксид-анион радикал и перекись водорода (при введении сукцинатсодержащих растворов) объясняется антигипоксическим действием препаратов, обусловливая рост количества субстрата (сукцинат) второго ферментного комплекса и, как следствие, повышенную «утечку» электронов 3-го ферментного комплекса (коэнзим Q), с образованием субстрата для СОД и каталазы [6, 16].

Таким образом, помимо реализации положительного антиоксидантного эффекта, данный факт является «свидетелем» антигипоксического действия препаратов янтарной кислоты и говорит об активации аэробных путей метаболизма в митохондриях.

Оценивая качество жизни (тест SF = 36) пациентов, получавших сукцинатсодержащие препараты, при их тестировании, после окончания терапии, отмечалось его улучшение (на +7,6 балла) по параметру физической активности (PF), увеличился на +5,72 средний балл, характеризующий показатель психического здоровья. Социальная активность больных увеличилась на +6,27 баллов, составив 45,8. Оценивая психосоциальный статус пациентов, после лечения 68,5 % больных отметили свою удовлетворенность им, максимальное улучшение отмечено у 85,2 % по шкале социализация личности, и у 80 % больных по шкале вербальные коммуникации. На улучшение внимания, памяти указали 71 % пациентов. При оценке психологических изменений личности больных (в тесте BSI – опроснике, для выявления синдрома пограничных состояний) по окончании проведения лечения показано уменьшение (–0,53) выраженности дисстресса до 1,29 с 1,82, по шкалам соматизации, неуверенности в социальных контактах, тревожности, депрессивности.

Заключение

Течение хронического поражения печени у животных, индуцированное вирусным, токсическим и лекарственным повреждением паренхимы, сопровождается цитолизом, холестазом, усилением процессов липопероксидации, подавлением ферментативного звена антиоксидантной системы, сдвигом энергетического метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, вызывая биоэнергетическую гипоксию и метаболические нарушения в паренхиме печени. На экспериментальных моделях хронического поражения печени показано, что субстратные антигипоксанты – сукцинатсодержащие препараты, реализуют антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигипоксантный и детоксицирующий фармакологические эффекты, обеспечивая цитопротекторное действие. Это позволяет рассматривать их как перспективные композиции, обладающие гепатопротекторной активностью.

Хроническое поражение печени проявляется умеренно выраженной активностью процесса (45,0%), наличием астеновегетативного (79,7%) и диспептического (28,3%) синдромов, присутствием психосоматических нарушений (5,8 – 49,3%), включающих изменения психической активности, умеренно выраженную астению, тревожность, депрессию, затрудняя продуктивный контакт с окружением.

Клиническая эффективность сукцинатсодержащих препаратов обеспечивается гепатопротекторной активностью, проявляющейся снижением синдрома цитолиза, холестаза, улучшением белково-синтетической функции печени, минимизацией мезенхиально-воспалительного синдрома, подавлением процессов липопероксидации, стабилизацией ферментов первой линии антиоксидантной защиты, а также повышением физической активности, улучшением психического состояния и социальной активности больных. Стабилизация мезенхимально-воспалительного синдрома обеспечивается увеличением альбуминовой фракции, снижением уровня гамма-глобулинов, минимизируя белковый дисбаланс. Подавление процессов липопероксидации и стабилизация антиоксидантного статуса реализуются нарастанием активности СОД и стабилизации каталазы. Сукцинатсодержащие препараты повышают физическую активность, улучшают психическое состояние, уменьшая выраженность дистресса по шкалам тревожности депрессии, активизируя социальную активность больных.

Список литературы

1. Гандикин В.Я. Основные соматические заболевания, вызывающие психические расстройства // Соматогенные и соматоформные психические расстройства. – М., 2000. – С. 9–22.

2. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезокси-1(N-метиламино)-D-глюцитола: автореф. дисс. … д-ра биол. наук. – СПб., 2005. – 48 с.

3. Коваленко С.Н., Романцов М.Г. Качество жизни больных инфекционного стационара. – СПб., 2010. – 152 с.

4. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007. – 125 с.

5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Ишемические поражения печени // Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. – М.: Анахархис, 2003. – С. 72–78.

6. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. – Минск: БГУ, 2007. – 154 с.

7. Никитин И.Г. Гепатопротекторы:мифы и реальные возможности // Фарматека. – 2007. – №13. – С. 14–18.

8. Структурно-функциональные изменения печени при хронических гепатитах и циррозе / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин // Гепатопротекторы. – М., 2010. – С. 17–22.

9. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин // Гепатопротекторы. – М., 2010. – С. 23–26.

10. Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Антиоксидантная терапия как компонент лечения воспалительных процессов в печени // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – №4. – С. 152–153.

11. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и по-

ражений печени: методические рекомендации; под редакцией профессора генерал-майора м/с А.Л. Ракова. – М., 2006. – 22 с.

12. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Токиин И.И. Использование метадоксина в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С // Клиницист. – 2010. – №1. – С. 74–78.

13. Сосина Т.Е., Подопригорова В.Г., Цыганкова Г.М. Влияние сукцината на процессы перекисного окисления липидов в динамике регенерации печени // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – №3. – С. 95–97.

14. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – №4. – С. 61–64.

15. Хиггинс К. Функциональные печеночные пробы // Расшифровка клинических лабораторных анализов. – М., 2008. – С. 173–191.

16. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия: учебное руководство. – М., 2010. – С. 162–165.

17. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. – 2003. – №10. – С. 23–33.

18. Angermeyer MC., Holzinger A., Matschinger H., Stengler-Wenzke K. Depression and quality of life: results of a follow-up study // University of Leipzig, J. Soc. Psychiatry. – 2002. – Sep. 48(3). – P. 189–199.

19. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injuri during hypoxia|reoxygenation // Liver Transpl. – 2010. – №16. – P. 1303–1313.

20. Cynthina M.A. Geppert Лечение гепатита С и этические вопросы // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2008. – №5. – С. 338–344.

21. Gane E.J. The mitochondria-targeted anti-oxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients // Liver Int. – 2010. – №7. – P. 1019–1026.

22. Keefe E.B Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения // Клиническая гастроэнтерология и гепатология, руссское издание. – 2008. – №8. – С. 329–332.

23. Liu H., Kechrer J.P. // Free Radic.Biol. Med. – 1996. – Vol. 3. – P. 433–442.

24. Ripoli M., D·.Aprile A. Hepatitis C – virus-linked mitochondrial disfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated glycolytic adaptation // J. Virol. – 2010. – №1. – P. 647–660.

25. Webster D.P. Developmtnt of novel treatment for hepatitis C // Lancet Inffect. Dis. – 2009. – №9. – P. 108–117.

Рецензент –

Горячева Лариса Георгиевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и болезней печени ФГУ НИИ детских инфекций» ФМБА, Санкт-Петербург.

THE USE OF SUBSTRATES OF ENERGY METABOLIST IN CHRONIC LIVER DISEASE CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS (EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES)

Romantsov M.G., Suhanov D.S., Petrov A.Y., Alexandrova L.N., Sologub T.V., Kovalenko A.L., Savateeva-Lyubimova T.N., Yemelyanova O.Y., Bizenkova M.N.

GOU VPO «St. Petersburg State Medical Academy I.I. Mechnikova»; FSIS «Institute of Toxicology», Biological Agency of Russia; Scientific-technological pharmaceutical company POLYSAN, St. Petersburg;Medical Institute of State Medical Penza State University, Penza, e-mail: mr@nextmail.ru

Pharmacotherapeutic effect of succinate-containing drugs (remaksol, cytoflavin) in chronic liver damage is provided by their hepatoprotective activity by lowering the syndrome cytolysis, cholestasis, improvement of protein-synthetic function of the liver, minimizing mezenhialno-inflammatory syndrome, inhibition of lipid peroxidation, enzyme stabilization first line of antioxidant defense as well as improved quality of life, mental state and social activity of patients.

Mechanism of hepatoprotective action is implemented through antigipoksantonogo, antioxidant, and of membrane-mediated detoxifying effects.

Keywords: chronic liver disease, hepatoprotective, antioxidant, antigipoksantnaya, membrano activity remaksol, cytoflavin quality of life, psychological changes

УДК 577.175.325/.5:616.379-008.64:547.854.6

АКТИВНОСТЬ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ДИАБЕТОГЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ АЛЛОКСАНА

Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Руденко Н.С., Черкасова О.П.

Учреждение Российской академии медицинских наук «Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН», Новосибирск, e-mail: ccem@soramn.ru

Проведена оценка тяжести течения диабета у крыс после введения им аллоксана, выделено две группы – с тяжелым (70,2%) и легким (29,8%) течением заболевания. В динамике развития заболевания у крыс с тяжелым течением диабета увеличиваются диурез и глюкозурия, у крыс с легким течением диабета повышение величин этих показателей выражено в меньшей степени и к 8 суткам заболевания они начинают снижаться. У крыс с тяжелым течением диабета увеличен массовый индекс надпочечников и снижен – тимуса, в крови, надпочечниках и моче повышено содержание кортикостерона, а в печени – активность аланин- и аспартатаминотрансферазы; у крыс с легким течением заболевания величины этих показателей не отличаются от таковых у крыс из контрольной группы.

Ключевые слова: экспериментальный диабет, активность адренокортикальной системы

Вариабельность реактивности на внешние воздействия относится к проявлениям широкой дисперсности свойств организмов, сформированной в процессе филогенеза, и свидетельствует о биологической целесообразности поддержания неоднородности любой популяции с точки зрения возможности ее приспособления к меняющимся экологическим условиям [2, 6]. Известно, что даже у линейных экспериментальных животных имеется значительная дисперсия реактивности, обусловленная биохимической и физиологической индивидуальностью, а в неинбредных популяциях вариабельность различных биологических свойств достигает чрезвычайно широких пределов. Характерным примером проявления этой широкой дисперсии внутривидовой реактивности выступает различная устойчивость организмов к недостатку кислорода [1]. У высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных выявлены различия в параметрах гормональной регуляции [3]. Это относится к гормонам, связанным с регуляцией стресс-реакции и перераспределением энергетических ресурсов, т.е. к глюкокортикоидам и инсулину. Ранее нами было показано, что в ответ на введение аллоксана проявляются различия в индивидуальной устойчивости экспериментальных животных (крыс породы Вистар) к диабетогенному действию этого соединения [5]. Показано также, что у животных с аллоксановым диабетом повышается активность адренокортикальной системы (АКС), увеличивается содержание кортикостерона в надпочечниках и крови [9].

Цель исследования: изучить активность адренокортикальной системы у крыс с высокой и низкой устойчивостью к диабетогенному действию аллоксана.

Материал и методы исследования

Работу проводили на половозрелых крысах самцах породы Вистар (n = 87), которых содержали в индивидуальных клетках на

стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. При работе с животными соблюдали принципы гуманности, изложенные в Хельсинкской декларации. Опытным крысам однократно внутрибрюшинно вводили раствор аллоксана в дозе 17 мг на 100 г массы тела, животным контрольной группы – 0,9%-й водный раствор NaCl. На протяжении 2–10 суток после введения аллоксана у крыс собирали суточную мочу, измеряли диурез и глюкозурию, замораживали аликвоту мочи для определения содержания неметаболизированного кортикостерона.

Крыс выводили из эксперимента через 2 недели после введения аллоксана. Измеряли массу тела, почек, тимуса, жировых депо (эпидидимальный и забрюшинный жир) и надпочечников (НП), рассчитывали относительную массу органа/жировой ткани на 100 г массы тела (массовый индекс).

Содержание глюкозы в сыворотке крови и моче определяли ферментативным методом с использованием наборов «GLU» фирмы BioCon, иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови – радиоиммунным методом (рио-ИНС-ПГ-^{125}I «ХОПИБОХ НАНБ» Минск); содержание кортикостерона в сыворотке крови, моче и гомогенатах НП измеряли радиоиммунным методом с использованием [1, 2, 6, 7-^{3}H] –Corticosterone (Amersham) и Corticisterone antiserum (Sigma-Aldrich); активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и содержание белка в ткани печени – с использованием наборов фирмы BioCon.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), для множественных сравнений применяли критерий Краскела–Уоллиса, для парных сравнений – критерий Манна–Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 2 недели после введения аллоксана среди опытных животных по уровню глюкозы в крови было выделено две группы: первая – с уровнем глюкозы, превышающим величину этого показателя у крыс контрольной группы более чем в 4 раза, вторая – с превышением относительно контрольного уровня в 1,3 раза. Поскольку выраженность гликемии отражает тяжесть течения сахарного диабета, первая группа была определена как крысы с тяжелым, а вторая – с легким течением диабета (табл. 1). Частота случаев тяжелой и легкой форм диабета составила 70,2 и 29,8%.

У крыс с тяжелым течением диабета в большей степени, чем у животных с легким течением заболевания, снизились масса тела и массовый индекс жировых депо, увеличился массовый индекс почки. Эти изменения указывают на большие нарушения обменных процессов в органах и тканях крыс с тяжелым течением диабета. Однако, несмотря на значительную разницу в гликемии, у крыс с тяжелой и легкой формами диабета содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови было снижено в одинаковой степени. Можно предполагать, что гетерогенность экспериментальных животных по чувствительности к диабетогенному действию аллоксана связана не только с выраженностью вызываемого им нарушения структуры и функции островкового аппарата поджелудочной железы крыс, но и с действием других гормонов, усиливающих метаболические эффекты недостатка инсулина в организме. К их числу можно отнести глюкокортикоидные гормоны, действие которых направлено на усиление синтеза глюкозы в реакциях глюконеогенеза.

В табл. 2 представлены результаты определения активности АКС и метаболических эффектов кортикостерона у крыс с разной тяжестью течения диабета.

Таблица 1

Оценка тяжести течения диабета после введения опытным крысам аллоксана ($M \pm m$)

Показатель	Крысы контрольной группы (n = 40)	Опытные крысы		p
		группа с тяжелым течением диабета (n = 33)	группа с легким течением диабета (n = 14)	
	1	2	3	
Глюкоза крови, ммоль/л	6,36 ± 0,13	28,85 ± 2,93	8,49 ± 0,53	1-2,3 < 0,000 2-3 < 0,000
Иммунореактивный инсулин крови, пмоль/л	130,2 ± 8,9	53,3 ± 7,7	60,8 ± 3,7	1-2 < 0,000 1-3 = 0,005
Масса тела, г	307,1 ± 11,3	234,7 ± 7,1	288,6 ± 9,2	2-1,3 < 0,000
Массовый индекс почки, г/100 г массы тела	0,30 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,33 ± 0,01	1-3 = 0,024 2-1,3 < 0,000
Массовый индекс жировых депо, г/100 г массы тела	2,57 ± 0,11	0,70 ± 0,08	2,11 ± 0,16	1-3 = 0,031 2-1,3 < 0,000

Таблица 2

Активность адренокортикальной системы у крыс с различной тяжестью течения аллоксанового диабета ($M \pm m$)

Показатель	Крысы контрольной группы (n = 40)	Опытные крысы		p
		группа с тяжелым течением диабета (n = 33)	группа с легким течением диабета (n = 14)	
	1	2	3	
Кортикостерон в крови, нмоль/л	207,9 ± 32,0	357,7 ± 27,8	214,3 ± 20,3	1-2 = 0,002 2-3 = 0,003
Кортикостерон в надпочечниках, пмоль/мг ткани	46,3 ± 4,8	70,4 ± 6,9	45,3 ± 6,6	1-2=0,010
Массовый индекс надпочечников, мг/100 г массы тела	7,07 ± 0,25	11,66 ± 0,43	8,85 ± 0,31	1-2,3 < 0,000 2-3 < 0,000
Активность АСТ в печени, Ед/ г белка	431,5 ± 30,2	792,8 ± 64,1	468,8 ± 39,5	2-1,3 < 0,000
Активность АЛТ в печени, Ед/ г белка	206,4 ± 26,3	402,9 ± 35,5	197,4 ± 12,3	2-1,3 < 0,000
Массовый индекс тимуса, г/100 г массы тела	0,14 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,16 ± 0,01	2-1,3 < 0,000

У крыс с тяжелым течением диабета концентрация в крови кортикостерона, основного глюкокортикоидного гормона у животных этого вида, была в 1,7 раза выше, чем у крыс контрольной группы. Содержание в надпочечниках этого гормона также было выше в 1,5 раза, что указывает на усиление синтеза кортикостерона у крыс с тяжелой формой диабета. У крыс с легкой формой диабета величины указанных показателей не отличались от соответствующих значений у крыс контрольной группы. Массовый индекс надпочечников также был повышен в большей степени у крыс группы с тяжелым течением диабета, чем у животных группы с легким течением заболевания, относительно величины этого показателя у крыс контрольной группы.

На тот факт, что у крыс с тяжелым течением диабета в крови повышено содержание физиологически активной формы кортикостерона, указывают результаты определения в печени активности ферментов, участвующих в реакциях вовлечения аминокислот в глюконеогенез. Так, активности АСТ и АЛТ были повышены относительно величин этих показателей у контрольных крыс в 1,8–1,9 раза. Поскольку хорошо известным следствием длительного повышения глюкокортикоидных гормонов в крови является тимиколитический эффект, был также измерен массовый индекс тимуса, величина которого оказалась сниженной в 1,5 раза у крыс с тяжелым течением диабета относительно контрольного уровня. Таким образом, полученные результаты указывают, что у крыс после введения аллоксана тяжесть течения диабета ассоциирована со степенью активации АКС.

Диабетогенное действие аллоксана связано с активацией процессов образования активированных форм кислорода в β-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к их гибели и соответственно снижению содержания инсулина в циркуляции [8]. Поскольку снижение содержания иммунореактивного инсулина в крови крыс с тяжелым и легким течением диабета проявлялось в равной степени, можно говорить об одинаковой выраженности поражения аллоксаном островкового аппарата поджелудочной железы у опытных крыс обеих групп. Следовательно, можно было предположить, что у крыс с тяжелым течением заболевания изначально повышена реактивность АКС на действие метаболических стрессоров, к числу которых можно отнести те нарушения метаболизма, которые характерны для диабета.

Для проверки этого предположения была изучена динамика развития диабета в начальные сроки после введения аллоксана крысам. Анализировали результаты определения величин объема мочи, уровня глюкозурии и содержания неметаболизированного кортикостерона в суточной моче крыс, собранной в течение первых 10 суток после введения аллоксана (табл. 3).

На 2–4 сутки после введения аллоксана у опытных крыс обеих групп отмечена выраженная реакция по глюкозурии. Так, если у животных контрольной группы экскреция глюкозы с суточной мочой составила тысячные доли грамма, то у крыс после введения аллоксана она выросла до нескольких грамм в сутки. Эти результаты также подтверждают высказанное выше мнение о сопоставимом поражении островкового аппарата поджелудочной железы у опытных крыс обеих групп после введения аллоксана. Однако повышение содержания в моче кортикостерона в начальные сроки после введения аллоксана было выше у крыс с тяжелым течением диабета. В последующие дни у крыс с тяжелым течением диабета выявленные изменения изученных показателей усугублялись, а у крыс с легким течением, наоборот, снижались. Через 8–10 дней после введения аллоксана содержание кортикостерона в моче опытных крыс с легким течением диабета нормализовалось, а в моче опытных крыс с тяжелым течением заболевания стало выше, чем у контрольных животных, в 8,3 раза.

Таблица 3

Динамика развития диабета у экспериментальных животных в группах с различной тяжестью течения аллоксанового диабета ($M \pm m$)

№ п/п	Группа животных	Срок после введения аллоксана	Показатель:		
			диурез, мл	глюкозурия, г/сут	кортикостерон в моче, нмоль/сут
1	Контрольная		8,2 ± 0,6	0,002 ± 0,001	0,66 ± 0,05
2	Опытная: – тяжелое течение диабета	2–4 сутки	64,6 ± 5,3	3,8 ± 1,4	1,42 ± 0,32
3		5–7 сутки	102,2 ± 5,0	10,8 ± 1,5	4,48 ± 0,74
4		8–10 суток	123,7 ± 4,0	10,3 ± 0,5	5,50 ± 0,30
5	– легкое течение диабета	2–4 сутки	13,5 ± 2,6	2,2 ± 0,9	0,90 ± 0,19
6		5–7 сутки	17,1 ± 2,3	0,52 ± 0,25	0,91 ± 0,14
7		8–10 суток	9,6 ± 2,4	0,02 ± 0,01	0,45 ± 0,15
P			1–2, 3, 4, 6 < 0,000 2–3, 4 = 0,001 2, 3, 4–5, 6, 7 < 0,000	1–2, 5 = 0,001 1–3, 4 < 0,000 1–6 = 0,013	1–2 = 0,020 1–3, 4 < 0,000 3, 4–6, 7 = 0,000

Полученные результаты о различной реактивности АКС у крыс с тяжелым и легким течением аллоксанового диабета согласуются с данными литературы. Так, в работе [3] было показано, что у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс различается реактивность АКС (по уровню кортикостерона в крови) в ответ на острую гипоксию. В работе [4] показано, что крысы породы Вистар через 5 и более недель после введения им стрептозотоцина могут быть разделены на две группы: с устойчивым диабетом или с последующей реверсией гипергликемии и клинических признаков диабета. Наличие двух вариантов течения стрептозотоцинового диабета у крыс авторы связали с различной степенью резистентности островковой ткани поджелудочной железы к ее токсическому повреждению и последующей компенсаторной регенерации. Этот механизм формирования двух вариантов течения экспериментального диабета и выдвинутая нами гипотеза о роли реактивности АКС в определении тяжести диабета у крыс не противоречат, а, наоборот, дополняют друг друга. На основе результатов морфологического исследования селезенки авторы работы [4] показали, что у крыс при устойчивом течении диабета наблюдаются угнетение функциональной активности клеток лимфоидного ряда и иммунная дизрегуляция. Эти сведения совпадают с полученными нами результатами о выраженном снижении массового индекса тимуса у крыс с тяжелым течением диабета и также косвенно указывают на активацию АКС, поскольку именно глюкокортикоидные гормоны обладают выраженным свойством угнетать активность иммунной системы [7].

Заключение. Индукция аллоксаном сахарного диабета 1 типа вызывает у экспериментальных животных снижение уровня иммунореактивного инсулина в крови и повышение активности АКС. У 70,2% опытных крыс активация АКС имеет выраженный и дополнительно усугубляющийся в динамике заболевания характер, что проявляется не только в повышении содержания кортикостерона в надпочечниках, крови и моче, но и в усилении действия глюкокортикоидных гормонов на уровне тканей-мишеней, в частности, печени, где повышается активность ферментов глюконеогенеза; у 29,8% крыс активация АКС существенно ниже и

выявляется только в первые дни заболевания. Следовательно, тяжесть течения аллоксанового диабета ассоциирована с выраженностью активации АКС, что позволяет говорить о важной роли реактивности этой гормональной системы в механизмах развивающейся декомпенсации сахарного диабета 1 типа после первоначального повреждения инсулин-продуцирующей функции островков Лангерганса поджелудочной железы.

Список литературы

1. Критерии индивидуальной и популяционной устойчивости к острой гипоксии / Н.А. Агаджанян, Л.В. Сорокин, Е.П. Тамбовцев, В.И. Торшин // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1995. – № 9. – С. 239–241.

2. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / под общ. ред. В.А. Березовского. – Киев: Наук. думка, 1978. – 216 с.

3. Различия гормонального статуса у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс / Т.В. Горячева, А.М. Дудченко, М.Е. Спасская, И.О. Михальская, Р.Н. Глебов, Л.Д. Лукьянова // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1993. – № 7. – С. 46–48.

4. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа / А.Р. Закирьянов, М.А. Плахотний, Н.А. Онищенко, А.В. Володина, Е.Д. Клименко, Л.П. Кобозева, А.Б. Мичунская, О.М. Поздняков // Пат. физ. и экспер. тер. – 2007. – № 4. – С. 21–25.

5. Пальчикова Н.А. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана / Н.А. Пальчикова, В.Г. Селятицкая, Ю.П. Шорин // Пробл. эндокринол. – 1987. – № 4. – С. 65–68.

6. Судаков К.В. Устойчивость к психоэмоциональному стрессу как проблема биобезопасности / К.В. Судаков // Вестник РАМН. – 2002. – № 11. – С. 15–17.

7. Costa-Pinto F.A. Neuroimmune interactions in stress / F.A. Costa-Pinto, J. Palermo-Neto // Neuroimmunomodulation. – 2010. – Vol. 17, №3. – P. 196–199.

8. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. – P. 216–226.

9. Selyatitskaya V.G. Functional State of Adrenocortical System in Rats with Manifest Alloxan-Induced Diabetes Mellitus / V.G. Selyatitskaya, O.P. Cherkasova, T.V. Pankina, N.A. Palchikova // Bull. Exper. Biol. Med. – 2009. – Vol. 146. – P. 708–710.

Рецензенты:

Лушникова Елена Леонидовна, д.б.н., профессор, зав. лабораторией цитологии и клеточной биологии НИИ региональной патологии патоморфологии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск;

Усынин Иван Федорович, д.б.н., зав. лабораторией НИИ биохимии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск.

ADRENOCORTICAL SYSTEM ACTIVITY AT HIGHLY AND LOWLY RESISTANT TO ALLOXAN DIABETOGENIC ACTION RATS

Selyatitskaya V.G., Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Rudenko N.S., Cherkasova O.P.

Institutions of Russian Academy Medical Sciences Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine Siberian Branch RAMS, Novosibirsk, e-mail: ccem@soramn.ru

The evaluation of diabetes severity in rats after administration of alloxan was carried out. The rats were divided into two groups – with a severe (70,2 %) and mild (29.8 %) disease. In the dynamics of disease progression in rats with severe diabetes volume of daily urine, level of glucosuria and excretion of unmetabolized corticosterone in urine were increasing; in rats with mild diabetes increase of these parameters was weaker, and on the eighth day of illness they began to decline. In rats with severe diabetes mass index of adrenal was increased but mass index of thymus was reduced, blood and adrenal corticosterone content and activity of alanine- and aspartateaminotransferase in the liver were increased; in rats with mild disease values of these parameters did not differ from those in the control group rats.

Keywords: experimental diabetes, adrenocortical system activity

УДК 618.36 – 008.64 – 07

ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПУТЕМ РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОГЕННОГО УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Тезиков Ю.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, e-mail: yra.75@inbox.ru

Целью исследования явилась разработка нового метода лечения плацентарной недостаточности, основанного на регуляции содержания углекислого газа. Кратковременная гиперкапния достигалась путем применения регулярных дыхательных тренировок с помощью тренировочного индивидуального дыхательного тренажера ТДИ-01. Контроль результативности лечения осуществляли клиническими, ультразвуковыми, иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами исследования. При применении лечебной карбогенотерапии отмечены достоверное улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, лечение, карбогенотерапия

От уровня эндогенного (метаболического) углекислого газа прямо зависят такие важнейшие для сохранения гомеокинеза параметры, как тонус сосудов, бронхов, степень деоксигенации оксигемоглобина, а следовательно, и усвоение клетками тканей кислорода, степень соответствия процессов обмена веществ и энергии нормам, емкость буферной системы крови. Экспериментальными работами доказано влияние углекислого газа на ангиогенез в плаценте и биологическую активность тканей плаценты, иммунокомпетентных клеток, синтез таких биоактивных веществ, как факторы роста, гормоны, ферменты, макроэргические соединения. Недостаточная концентрация углекислого газа в организме приводит к многократному упадку энергетических возможностей клеток, резкому ухудшению обмена веществ и жизнедеятельности клеток, что проявляется в виде симптомов ряда заболеваний [1, 8].

В настоящее время исследованиями установлено, что дыхательный центр может постепенно переадаптироваться на более высокий «эталон» концентрации углекислого газа и затем достаточно долго его поддерживать за счет меньшей вентиляции легких. Для этого необходимо периодически искусственно на определенное время создавать повышенную концентрацию углекислого газа в крови (или в легких), то есть для перестройки дыхательного центра на повышение эталона концентрации углекислого газа ему нужна периодическая тренировка гиперкапнией [4].

Основное звено коррекции при формировании хронической плацентарной недостаточности (ПН) – улучшение маточно-плацентарного кровообращения, которого добиваются путем расширения сосудов и расслабления мускулатуры матки. Наиболее существенные физиологические изменения регуляции газотранспортной системы возникают при гиперкапнических воздействиях на организм, характер которых зависит от применяемого метода гиперкапнического воздействия, его интенсивности и длительности. До настоящего времени в лечении ПН используется регуляция газового состава крови кислородом, который усугубляет сосудистый спазм, а в повы-

шенном количестве может оказывать токсическое воздействие [2]. Карбогенотерапия широкое распространение получила в терапевтической практике для первичной и вторичной профилактики соматических заболеваний и их осложнений – расстройств сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем [1, 8]. Для профилактики ПН ранее такое направление не реализовывалось.

Цель исследования: оценить эффективность применения лечебной карбогенотерапииу беременных женщин с плацентарной недостаточностью.

Материал и методы исследования

В нашем исследовании использована методика удержания углекислого газа в организме с помощью тренажера ТДИ-01. Устройство представляет собой оригинальный прибор для формирования гиперкапнической газовой смеси. Прибор благодаря принципу «возвратного дыхания» позволяет удерживать собственный углекислый газ. Достаточно 1 раз в сутки на 30 минут поднимать уровень углекислого газа до оптимального, чтобы дыхательный центр начал перестраивать дыхание до постепенного восстановления газообмена [1, 4].

Методика превентивной карбогенотерапии осуществлялась следующим образом. Беременная женщина в положении сидя дышит через аппарат в течение 30 минут 2 раза в сутки (первый сеанс проводится после пробуждения, натощак; второй сеанс – в интервале с 18 до 20 час.до еды, либо через 2–3 часа после еды). Дыхание только через рот. Режим дыхания: вдох неглубокий (легкие заполняются не более чем на 70–80 %), спокойный; небольшая задержка (не более 5 секунд); выдох равномерный, медленный (не более 70–80 % объема легких). Следует учитывать противопоказания к применению метода: онкозаболевания, хронический обструктивный бронхит легких, дыхательная недостаточность, связанная с патологией легких, тяжелая акушерская патология, в том числе и декомпенсированная ПН.

В исследование были включены 126 пациенток с ПН, диагностированной в сроки 28–34 недели гестации: I группу составили 66 пациенток с ПН, которые в дополнение к базисной терапии применяли по разработанному методу лечебную карбогенотерапию в течение 1 месяца; II группу составили 60 беременных с ПН, которые получали современную базисную терапию: актовегин, курантил, гинипрал, поливитамины. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин с аналогичным сроком гестации. Всем беременным с ПН проводилось лечение экстрагенитальной и акушерской патологии.

Контроль результативности лечения осуществлялся после его начала на 30-й день и через 2 недели после окончания курса терапии. Критериями служили ультразвуковая оценочная шкала диагностики ПН (в баллах) [3]; уровень в крови МА, клеточной пролиферации, плацентарной щелочной фосфатазы (маркеры апоптоза (МА) – лимфоциты (Л) с фенотипом CD95+ (FasR (CD95) – мембранный рецептор инициации апоптоза системы FasR – FasL), фактор некроза опухоли альфа (ФНОα – «лиганд смерти» и провоспалительный цитокин семейства фактора некроза опухолей); маркер клеточной пролиферации – фактор роста плаценты (ФРП – разновидность сосудисто-эндотелиального фактора роста); маркер клеточного энергообеспечения по принципу «фосфорилирование-дефосфорилирование» – плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) [5, 7]; индексы сопротивления в артерии пуповины (С/Д, ИР) [3]; КТГ с балльной оценкой полученных данных; проводилось определение концентрации углекислого газа в крови беременных женщин до начала лечения и через 2 недели после его окончания [3];морфологическая оценка компенсаторных процессов в плаценте, сосудистый индекс в стволовых (СИст) и терминальных (СИт) ворсинах[6]; исходы беременности.

Каждый параметр ультразвуковой шкалы оценивали значением балла (max – 5 б,

min – 0 б) в соответствии с выявленными доминирующими признаками. Показатель ПН является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому параметру. На основании полученных данных судили о наличии степени ПН: 5 – отсутствие признаков ПН, 4 – компенсированная форма ПН (КПН), 3 – субкомпенсированная форма ПН (СПН), 2 – декомпенсированная форма ПН (ДПН), 1 – прогрессирующая форма ПН, 0 – критическая форма ПН [3]. Определение концентрации углекислого газа в крови проводилось с использованием газового анализатора AVLOMNI (Roche) [2].

Гистологические срезы плацент изучали светооптически и телеметрически с помощью видеокамеры ССД КОСОМ КСС-310РД и светового микроскопа NiconALPHAPHOT-2 YS2 – H (Japan). В работе применяли методы описательной статистики, критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Полученные результаты и их обсуждение

Основные характеристики групп сравнения до начала лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные характеристики групп сравнения ($M \pm \delta$, %)

Параметры	I группа (n = 66)	II группа (n = 60)
Возраст	26,8 ± 3,2	27,1 ± 3,3
Первобеременные	36,4 ± 2,7	35,0 ± 2,5
Аборты в анамнезе	53,0 ± 4,2	51,7 ± 3,9
Повторнородящие	63,6 ± 4,5	65,0 ± 4,6
ЭГП	60,6 ± 5,1	58,3 ± 4,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	42,4 ± 3,1	41,7 ± 2,7
Геморрой	33,3 ± 3,1	36,7 ± 3,1
Хронические урогенитальные инфекции	39,4 ± 3,6	41,7 ± 4,3
Гестоз легкой степени	40,9 ± 4,3	43,3 ± 4,4
Угроза прерывания беременности	37,9 ± 3,2	38,3 ± 3,0
Повышенные индексы сопротивления плодово-плацентарного кровотока	44,8 ± 7,8	43,3 ± 8,6
ВЗРП	53,0 ± 4,5	50,0 ± 4,9

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, сопутствующей патологии. В обеих группах с одинаковой частотой встречались женщины, страдающие варикозным расширением вен нижних конечностей, геморроем, гестозом легкой степени, угрозой прерывания беременности, хронической урогенитальной инфекцией. Сопоставимыми были такие критерии как индексы сопротивления плодово-плацентарного кровотока, частота ВЗРП.

В I группе у 95% женщин с повышенными индексами кровотока через 2 недели после проведенного курса лечебной карбогенотерапии плодово-плацентарный кровоток нормализовался, а у 85% – показатели приблизились к нормативным к концу месячного курса лечения. Во II группе сравнения подобные изменения наблюдались в 87 и 32%

случаев соответственно. Следовательно, уже через 30 дней от начала лечения у пациенток, получавших комплексное лечение с включением карбогенотерапии нормализация кровотока отмечена в 1,5 раза чаще.

Результаты оценки степени тяжести ПН с применением балльной шкалы, маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения в динамике лечения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты оценки реализации плацентарной недостаточности у беременных, получавших лечебную карбогенотерапию ($M \pm \delta$)

Показатель	I группа (n = 66)			Контроль (n = 30)
	до лечения	на 30-й день	через 2 нед.	
Шкала (балл)	3,3 ± 0,07*	3,7 ± 0,06*	4,2 ± 0,04*, **	5,0 ± 0,06
Л CD 95+ (%)	48,5 ± 3,5*	35,2 ± 3,8*, **	30,8 ± 2,9*, **	21,9 ± 2,1
ФНОα (пкг/мл)	441 ± 49*	102 ± 18**	101 ± 13	92 ± 11
ФРП (пкг/мл)	205 ± 19*	298 ± 21*, **	359 ± 22**	353 ± 18
ПЩФ (Ед/л)	196 ± 13*	149 ± 13**	145 ± 16**	143 ± 12
Степень тяжести ПН (% и абс. ч.):				
– КПН	78,8 (52)	90,9 (60)	100 (66)	0 (0)
– СПН	21,2 (14)	9,1 (6)	0 (0)	0 (0)

* – результаты достоверны по сравнению с контролем ($P < 0,05$);

** – результаты достоверны по сравнению со II группой ($P < 0,05$)

Таблица 3

Результаты оценки реализации плацентарной недостаточности у беременных, получавших базисную терапию ($M \pm \delta$)

Показатель	II группа (n = 60)			Контроль (n = 30)
	до лечения	на 30-й день	через 2 нед.	
Шкала (балл)	3,5 ± 0,08*	3,5 ± 0,06*	3,9 ± 0,04*	5,0 ± 0,06
Л CD 95+ (%)	45,9 ± 3,6*	43,7 ± 3,9*	38,6 ± 3,1*	21,9 ± 2,1
ФНОα (пкг/мл)	384 ± 32*	256 ± 29*	112 ± 15	92 ± 11
ФРП (пкг/мл)	229 ± 14*	232 ± 17*	268 ± 19*	353 ± 18
ПЩФ (Ед/л)	198 ± 12*	190 ± 13*	184 ± 9*	143 ± 12
Степень тяжести ПН (% и абс. ч.):				
– КПН	83,3 (50)	86,7 (52)	95 (55)	0 (0)
– СПН	16,7 (10)	13,3 (8)	5 (3)	0 (0)

* – результаты достоверны по сравнению с контролем ($P < 0,05$)

Проводимое комплексное лечение с применением контролируемых дыхательных тренировок в I клинической группе способствовало улучшению показателей, полученных с помощью оценочной диагностической шкалы ПН. Так, по оконча-

нии курса терапии общая балльная оценка в I группе составила 4,3 ± 0,08 балла, во II группе сравнения – 3,7 ± 0,09 балла. При этом в I группе отмечено в равной степени улучшение как ультразвуковых параметров ФПК, так и нормализации маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и клеточного энергообеспечения. К 30 дню от начала лечения в I группе отмечалось нормальное содержание в сыворотке крови беременных ФНОα и ПЩФ, при положительных сдвигах в содержании ФРП и лимфоцитов с фенотипом СД95+. В I группе через 2 недели после окончания лечения данные показатели (ФРП и лимфоциты с фенотипом СД95+) не отличались достоверно от значений контрольной группы (см. табл. 2 и 3).

Во II клинической группе тенденция к нормализации ультразвуковых и лабораторных показателей отмечена только через 2 недели после окончания курса терапии, за исключением ФНОα, снижение которого в 1,5 раза наблюдалось к 30 суткам лечения. Через 2 недели после окончания лечения уровни маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения соответствовали пограничным значениям, характерным для КПН, за исключением концентрации ФНОα, которая достоверно не отличалась от нормативных значений.

Через 2 недели после проведенного комплексного лечения в I клинической группе все случаи субкомпенсированной ПН (14 случаев) в соответствии с оценочной шкалой соответствовали компенсированной ПН; во II группе сравнения данная степень тяжести ПН сохранялась у 30% женщин (3 случая из 10 – табл. 2, 3).

В целом, в I группе, где дополнительно к базисному лечению применяли карбогенотерапию, отмечено явное более раннее начало нормализации и в большей степени по окончании курса лечения ПН лабораторных критериев контроля ПН, по сравнению со II группой только с базисной терапией. Данный эффект в I группе при использовании карбогенотерапии мы связываем с нормализацией тонуса гладкой мускулатуры матки и сосудов фетоплацентарного комплекса, улучшением маточно-плацентарно-плодового кровообращения, увеличением степени деоксигенации оксигемоглобина, то есть снижения степени гипоксии, поддержанием нормальных значений буферной системы крови и гомеостаза в целом.

Концентрация углекислого газа в крови беременных женщин I группы до начала лечения методом карбогенотерапии соответствовала 5,3 ± 0,06%, через 2 недели после его окончания – 6,3±0,04%, что свидетельствует о соответствии содержания метаболического углекислого газа уровню нормальных значений по контрольной группе (6,2 ± 0,03% – $P > 0,05$).

Оценка реакции сердечно-сосудистой системы плода (РССЧП) по пятибалльной шкале в динамике карбогенотерапии по лечебной методике показала отсутствие негативного влияния лечебной гиперкапнии на состояние плода (до начала курса лечебной карбогенотерапии РССЧП соответствовала 3,8 ± 0,07 балла, по окончании лечения карбогенотерапией РССЧП соответствовала 4,2 ± 0,04 балла, $P < 0,05$). Констатирован положительный лечебный эффект. Во II группе беременных, получавших базисную терапию, РССЧП в динамике соответствовала – 3,8 ± 0,08 балла и 3,9 ± 0,05 балла ($P > 0,05$).

Проводимое лечение с использованием лечебной карбогенотерапии способствовало более быстрому увеличению веса плодов по сравнению с базисной традиционной терапией. Так, в 60% случаев в I группе дети с диагностированной ранее задержкой внутриутробного роста родились с нормальной массой тела, тогда как во II группе сравнения таких случаев было достоверно меньше – 33% ($P<0,05$).

При морфологическом и морфометрическом исследовании плацент оказалось, что компенсаторно-приспособительные реакции, являющиеся показателями степени адаптации плода и плаценты к неблагоприятным условиям, присутствовали достоверно чаще в I группе 91,9 ± 3,7% против

71,7 ± 4,2% во II группе ($P < 0,05$). Нами было обнаружено, что сосудистый индекс терминальных ворсинок достоверно выше у женщин, применявших карбогенотерапию (0,46 ± 0,02) против данного показателя по II группе сравнения (0,35 ± 0,017, $P < 0,05$), при сопоставимых значениях сосудистого индекса стволовых ворсин в группах сравнения (0,32 ± 0,03 и 0,30 ± 0,02, $P > 0,05$). Данные по морфологическому исследованию плацент подтвердили стимулирующее действие регулируемых дыхательных тренировок на развитие компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах.

При анализе исходов беременностей оказалось, что у женщин, получавших лечебную карбогенотерапию, ниже частота оперативного родоразрешения по показаниям со стороны плода (18,2 ± 1,8% против 31,7 ± 2,2% во II группе $P < 0,05$), асфиксии новорожденных (25,8 ± 2,4% против 38,3 ± 3,1%, $P < 0,05$), ВЗРП (21,2 ± 3,1% против 33,3 ± 3,4%, $P < 0,05$), перевода детей на второй этап выхаживания (7,6 ± 0,9% против 15,0 ± 1,3%, $P < 0,05$), осложненного течения раннего неонатального (30,3 ± 2,9% против 43,3 ± 3,4%, $P < 0,05$) и послеродового периодов (частота гипогалактии в I группе составила 27,3 ± 2,4% против 40,0 ± 2,9%, $P < 0,05$). Средняя кровопотеря в родах в I группе составила 152 ± 29 мл, что достоверно ниже показателя во II группе сравнения – 230 ± 32 мл ($P < 0,05$).Следует отметить, что при применении карбогенотерапии значительно уменьшались проявления отечного синдрома у беременных с гестозом. В I группе отеки исчезли у 87,5% женщин против 53,8% во II группе сравнения. Кроме того, пациентки, получавшие карбогенотерапию, отмечали исчезновение тяжести в ногах, онемения, чувства покалывания, спазма икроножных мышц.

Заключение

Таким образом, результаты лечения беременных женщин с ПН показали, что в комплексную терапию ПН целесообразно включать карбогенотерапию по разработанной методике, так как у беременных, получавших данный вид лечения, отмечено достоверное улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками. Полученные эффекты являются следствием синергического действия карбогенотерапии, других вазопротекторов и препаратов метаболического действия. В заключении следует отметить, что изучение фундаментальных общебиологических закономерностей регуляции жизнедеятельности фетоплацентарного комплекса и организма беременной в целом позволяет разрабатывать новые патогенетически обоснованные методы лечения плацентарной недостаточности, что служит залогом успешной профилактики тяжелых осложнений гестации и здоровья будущих поколений.

Список литературы

1. Дворянский С.А., Спиридонов Д.А., Циркин В.И. Функция внешнего дыхания матери при беременности и ее коррекция в комплексе лечения фетоплацентарной недостаточности // Вятский медицинский вестник. – 2004. – № 2–4. – С. 15–18.

2. Кольцун С.С. Методы определения остаточного объема легких //Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 65–76.

3. Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 113–122.

4. Кустов Е.Ф., Кустов Д.Е. Дыхательные тренировки с тренажером ТДИ – 01. – М.: Светоч, 1999. – 121 с.

5. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Рос вестнакуш-гин. – 2008. – № 8. – С. 38–43.

6. МиловановаА.П. Патология системы «мать-плацента-плод». – М.: Медицина, 1999. – С. 55–107.

7. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells // Biol. Reprod. – 2002. – Vol. 66, №6. – P. 1853—1861.

8. Burrow G.N., Ferris T.F. Medical Complicationis During Pregnancy. – Philadelphia: Sauders, 2001. – P. 250–256.

Рецензенты:

Линева Ольга Игоревна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»;

Филиппова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава».

TREATMENT OF PLACENTARY INSUFFICIENCY BY REGULATION OF MAINTENANCE ENDOGENICAL CARBONIC GAS

Tezikov Y.V.

The SEI HVT of Samara State Medical University, Samara, e-mail: yra.75@inbox.ru

Research objective was working out of a new method of treatment of the placentary insufficiency based on regulation of the maintenance of carbonic gas. Short-term hyperkapnice it was reached by application of regular respiratory trainings by means of training individual respiratory training apparatus TDI-01. The control of productivity of treatment carried out clinical, ultrasonic, immunologicalbiochemical, morphological methods of research. At application medical carbogentherapy it is noted authentic improvement of a fruit-placentary blood-groove, normalisation of processes of the programmed cellular destruction, cellular prolifyration, power supply and компенсаторных reactions in a placenta that promotes a birth of children with the best morphofunctional characteristics.

Keywords: placentary insufficiency, treatment, carbogentherapy

УДК 577.118:613.2+577.118:613.3]:574

ЭКОЛОГО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОРМАТИВОВ ОПТИМАЛЬНЫХ УРОВНЕЙ И СООТНОШЕНИЙ МАКРО-И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ И СУТОЧНЫХ ПИЩЕВЫХ РАЦИОНАХ

Толмачева Н.В., Сусликов В.Л., Винокур Т.Ю.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», ПНИЛ кафедры профилактической медицины, Чебоксары, e-mail: Profmed-chgu@mail.ru

Проведён анализ результатов эпидемиологических, физиолого-гигиенических, спектрометрических, биохимических, иммуноферментных и экспериментальных исследований, выполнен ретроспективный анализ первичных материалов сотрудников ПНИЛ за последние 10 лет (2000–2009 гг.). С использованием современных и адекватных методов атомной абсорбции, ионоселекции, иммуноферментации и санитарно-химического анализа воды, пищи, биосубстратов (моча, волосы, сыворотка крови, ткани внутренних органов экспериментальных животных) определены фактические значения оптимальных уровней и соотношений микроэлементов в суточных пищевых рационах, питьевой воде и сыворотке крови. Разработаны способы расчёта нормативных значений микроэлементов (патент № 2355318), моделирования артериальной гипертензии (патент № 2359338), проведён расчёт циклической компоненты в аддитивной модели и расчёт линейного тренда. Совокупные материалы позволили обосновать новые нормативы оптимальных уровней и соотношений макро- и микроэлементов в воде и суточных пищевых рационах с эколого-физиологических позиций.

Ключевые слова: микроэлементы, аномально-регулируемые, аномально-нерегулируемые, оптимальные соотношения

Несмотря на то, что значение микроэлементов в процессах жизнедеятельности еще не нашло должного отражения в физиологии и практической медицине, макро- и микроэлементы являются компонентами закономерно существующей очень древней и сложной физиологической системы, участвующей в регуляции жизненных функций организма человека на всех стадиях развития. Принципиально важным для оптимального функционирования организма является не только количество попадающего в организм макро- и микроэлемента, сколько его количественное соотношение с другими микроэлементами. Особая физиологическая роль микроэлементов «открывает», по мнению В.В. Ковальского и В.В. Ермакова «…пути для физиологической дифференциации живого вещества в биосфере» [2, 3]. Однако физиологическая гетерогенность человеческих популяций в связи с геохимическими условиями остаётся малоизученной.

Известно, что большинство здоровых людей слабо реагирует на действие геохимических условий. Однако изменения микроэлементного состава организма вследствие дефицита или избытка в пищевых цепях со временем может вызывать нарушения функционального статуса организма, снижая его приспособительные резервы и уменьшая тем самым резистентность к действию других факторов. А.П. Авцын указывал, что для предупреждения микроэлементозов необходимо учитывать низкие приспособительные возможности жителей определённых биогеохимических регионов и провинций [1]. В настоящее время это приобретает особую актуальность в связи с практическими проблемами экологического нормирования микроэлементов. Так в Постановлении правительства РФ «О мерах

по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода и других микронутриентов», ставится важнейшая задача оптимизации макро- и микроэлементного состава суточных пищевых рационов за счёт восполнения дефицита витаминов, минеральных веществ Ca, Na, K, пищевых волокон и микроэлементов J, F, Se, Zn, Fe. Предлагается решить важнейшую задачу «восполнения дефицита микроэлементов за счёт подземных вод, если её солевой состав соответствует представлениям об оптимальном содержании в ней макро- и микроэлементов».

Как было отмечено нами ранее, отсутствие физиологически обоснованных критериев оптимальности макро- и микроэлементного состава питьевых вод и суточных пищевых рационов в значительной степени затрудняет исполнение как Постановлений правительства РФ № 917 от 10.08.1998 г., и № 119 от 05.10.1999 г., так и Федерального закона РФ № 29-ФЗ от 02.01.2000 г. «О качестве и безопасности пищевых продуктов», с одной стороны, и определяет высокую актуальность проблемы, – с другой.

Целью исследования ставилось эколого-физиологическое обоснование оптимальных уровней и соотношений макро- микроэлементов в питьевой воде и суточных пищевых рационах.

Материал и методы исследований. Исследования проводили с применением следующих методов:

1) физиолого-гигиенических – сравнительный анализ заболеваемости, смертности, распространенности сердечно-сосудистых заболеваний по данным официальных статистических документов МЗСР ЧР за 20 лет (1980–2009 гг.), государственные доклады за период с 2001 по 2008 г., мониторинг питания и водоснабжения населения ЧР за 25 лет, измерения артериального давления среди населения сравниваемых территорий, электрокардиографические исследования с применением физической нагрузки, исследования минерального обмена с использованием водной и кальциевой нагрузки, экспериментальные исследования на лабораторных животных с биогеохимическим моделированием;

2) спектрометрических – исследования уровней содержания макро- и микроэлементов в питьевых водах, суточных пищевых рационах и биоматериалах (моча, сыворотка крови, ткани внутренних органов экспериментальных животных) с использованием атомно-абсорбционного спектрометра «Квант-Z. ЭТА», ионоселективного анализатора «Эксперт-1»;

3) биохимических и иммунологических – определение общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов, иммуноглобулинов, Т и В лимфоцитов по стандартным иммуноферментным и биохимическим тестам;

4) математических – статистическую обработку результатов с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel-2007, корреляционный и факторный анализ проводили методом главных компонент с последующим вращением (Veriwax raw), проведён математический расчёт циклической компоненты в аддитивной модели и расчёт линейного тренда, составлена авторская программа расчёта нормативных значений микроэлементов;

5) ретроспективного анализа первичных материалов сотрудников ПНИЛ кафедры профилактической медицины за последние 10 лет (2000–2009 гг.).

Результаты и их обсуждение. Сотрудниками проблемной лаборатории кафедры профилактической медицины А.Н. Андреевым, С.П. Сапожниковым, Р.В. Степановым, Ю.Г. Максимовым, В.Д. Семёновым, Ж.В. Масловой изучались причинно-следственные связи хронических неинфекционных заболеваний с эколого-биогеохимическими факторами и была констатирована прямая корреляционная связь изучаемых заболеваний с высоким содержанием в воде и пище практически здоровых жителей Присурского субрегиона Чувашии макро- и микроэлементов (кальция, натрия, кремния, фтора, марганца, мышьяка) и пониженный уровень йода, кобальта, магния, калия.

С.П. Сапожниковым в 2001 году впервые сделана попытка обоснования гипотетических оптимальных значений химического состава питьевых вод и водно-пищевых рационов в натурных исследованиях и экспериментальном моделировании. Проведённая С.П. Сапожниковым диагностика биогеохимических и антропогенных факторов, присутствующих в различных районах Чувашии, а также математическая обработка результатов исследований выявила комплекс факторов в различных средах, играющих роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний [6].

В последние десятилетия были предложены многочисленные методологические подходы к проблеме нормирования оптимальных значений макро- и микроэлементов однако они приемлемы для нормирования одного элемента по одному из лимитирующих показателей вредности. Werman M.J. [8] указывал, что понятие оптимального значения содержания того или иного элемента лишь предполагается, так как не существует точного определения понятий оптимальности и здоровья населения.

В настоящее время единственно правильной, по нашему мнению, является методология нормирования оптимальных уровней и соотношений макро- и микроэлементов в питьевой воде и суточных пищевых рационах, основанная на результатах эколого-биогеохимического зонирования территорий, разработанная и выполненная нами [7].

Доказательством правильности выбора данной методологии могут служить исследования путём проведённых нами динамических наблюдений в течение последних 15 лет (1990–2005 гг.), которые позволили оценить характер питания и водоснабжения населения Чувашии в связи с региональными особенностями распространения ишемической болезни сердца (ИБС) и неоднородными эколого-биогеохимическими характеристиками зон постоянного проживания. Мониторинг питания населения Чувашии показал, что ИБС тесно связана с магнием, железом, фтором, кремнием, молибденом, мышьяком, цинком, хромом, марганцем, кадмием и их соотношением с йодом в суточных водно-пищевых рационах.

Корреляционный и многофакторный дисперсионный анализы показали, что наибольший вклад в дисперсию (55,27%) вносят кремний и величины соотношений кремния с йодом, цинком, фтором, магнием и медью. Величина вклада в дисперсию марганца и его соотношения с йодом составила 16,30%, вклад в дисперсию кальция и фтора равен 16,26%. Разработанный с нашим участием способ получения оценок нормативных значений содержания микроэлементов в среде обитания человека [4] позволяет получать интервалы значений содержания в суточных водно-пищевых рационах каждого микроэлемента (табл. 1) и может быть рекомендован как оптимальный, сбалансированный, определяющий состояние здоровья групп населения, проживающих на территории, отнесённой к зоне эколого-биогеохимического оптимума.

Фактические средние уровни содержания и соотношения макро- и микроэлементов, определённые нами современными методами атомной абсорбции и ионоселективного анализа в зоне эколого-биогеохимического оптимума (табл. 2), подтверждают данные математического расчёта показателей.

Для установления фактических уровней содержания и соотношения макро- и микроэлементов в питьевой воде необходимо провести лабораторные исследования всех источников питьевого водоснабжения, что планируется осуществить в следующем году.

Рекомендованные нами к нормированию оптимальные уровни и соотношения макро- и микроэлементов в суточных водно-пищевых рационах населения были проверены в условиях экспериментального моделирования, что позволило нам разработать способ моделирования артериальной гипертензии и получить патент [5].

Таблица 1

Расчётные уровни минимальных и максимальных значений макро- и микроэлементов в водно-пищевых рационах жителей зоны эколого-биогеохимического оптимума

Макро- и микроэлементы	Единицы измерений	Минимальные значения	Максимальные значения
Йод	мкг/ сутки	112,8	165,0
Кобальт	мкг/ сутки	59,1	76,7
Молибден	мг/сутки	0,09	0,14
Марганец	мг/сутки	4,11	6,05
Цинк	мг/сутки	11,92	16,50
Медь	мг/сутки	1,22	2,00
Железо	мг/сутки	12,09	15,41
Кремний	мг/сутки	8,02	12,95
Алюминий	мг/сутки	0,21	0,37
Фтор	мг/сутки	2,04	2,56
Свинец	мг/сутки	0,09	0,15
Кадмий	мг/сутки	0,90	0,95
Никель	мг/сутки	0,65	0,81
Бериллий	мкг/сутки	0,015	0,024
Хром	мг/сутки	0,22	0,28
Стронций	мкг/сутки	0,19	0,246
Магний	г/сутки	0,300	0,423
Кальций	г/сутки	0,806	0,954
Фосфор	г/сутки	1,053	1,305
Калий	мг/сутки	3,99	4,64
Серебро	мкг/сутки	0,084	0,146

Полученные в условиях экспериментального моделирования данные подтвердили, что впервые была создана модель биогеохимической артериальной гипертензии, объективно доказывающая участие макро- и микроэлементов воды и кормов в адаптационных сдвигах микроэлементного гомеостаза животных, в развитии глубоких дисбиотических изменений и донозологических сдвигов в липидном обмене, сочетающихся по времени с ростом кровяного давления у животных.

Таблица 2

Средние уровни содержания и соотношений макро- и микроэлементов в суточных водно-пищевых рационах жителей зоны эколого-биогеохимического оптимума (n = 20).

Макро- и микроэлементы	Единицы измерений	Средний уровень $M \pm m$	Соотношение с йодом
Йод	мкг/сутки	149,5 + 8,6	1
Кобальт	мкг/сутки	70,5 + 6,3	0,5
Молибден	мг/сутки	0,12 + 0,01	0,7
Марганец	мг/сутки	5,3 + 0,9	30,0
Цинк	мг/сутки	14,3 + 1,3	70,0
Медь	мг/сутки	1,9 + 0,05	11,0
Железо	мг/сутки	13,5 + 1,1	80,0
Кремний	мг/сутки	10,3 + 1,3	35,0
Алюминий	мг/сутки	0,3 + 0,03	2,0
Фтор	мг/сутки	2,25 + 0,2	12,0
Свинец	мг/сутки	0,11 + 0,04	0,15
Кадмий	мг/сутки	0,91 + 0,09	0,35
Никель	мг/сутки	0,7 + 0,03	0,5
Бериллий	мкг/сутки	0,02 + 0,001	0,015
Хром	мг/сутки	0,25 + 0,08	0,05
Стронций	мкг/сутки	0,22 + 0,03	0,05
Магний	г/сутки	0,35 + 0,01	3000,0
Кальций	г/сутки	0,9 + 0,01	5000,0
Фосфор	г/сутки	1,2 + 0,09	9500,0
Калий	мг/сутки	4,3 + 0,1	28,6
Серебро	мкг/сутки	0,1 + 0,01	0,68

Список литературы

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека./ А.П. Авцын, А.А.Жаворонков, М.А. Риш. – М., 1991. – 496 с.

2. Ермаков В.В. Геохимическая экология организмов как следствие системного изучения биосферы / Проблемы биогеохимии и геохимической экологии; Сб. – М.: Наука, 1999. – С. 152–183.

3. Ковальский В.В. Геохимическая экология. – М.: Наука, 1974. – 280 с.

4. Пат. 2355318 Российская Федерация, (19) RU(11) 2 355 318(13) C1. Способ получения оценок нормативных значений содержания микроэлементов в среде обитания человека. / Иванов А.Г, Орлов В.Н. Винокур Т.Ю.; заявитель ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова». -№ 2007139746/14; заявл.26.10.2007; опубл. 20.05.2009, Бюл. № 14. – 4 с.

5. Пат. 2359338 Российская Федерация, (19)RU(11) 2 359 338(13) C1. Способ моделирования артериальной гипертензии / Маслова Ж.В., Сусликов В.Л. Толмачева Н.В., Лихова О. И.; заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова». -№ 2008106685; заявл. 20.02.2008; опубл.20.06.2009, Бюл. № 17. – 5 с.

6. Сапожников, С.П. Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функциональное состояние и здоровье населения Чувашии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 33 с.

7. Толмачева Н.В. Эколого-биогеохимическое зонирование территорий – методологи-

ческая основа нормирования микроэлементов в питании / Н.В. Толмачева, В.Л. Сусликов, В.А. Козлов / Сб. материалов 4 Российской биогеохимической школы. – М.: Изд-во КМК, 2003. – С. 224–229.

8. Werman M.J. Partial amelioration of the severity of copper deficiency by food restrition in rats a copper – deficient-high-fructose diet / M.J. Werman, S.J. Bhathena // Trace Elements in man and animal. –TEMA – 8. – Germany. Jena. – 1993. Varlag Media Touristik. – P. 335–336.

Рецензенты:

Ярославцев Александр Станиславович, д.м.н., зав. кафедрой профессиональных гигиен медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»;

Куприянов С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары.

ECOLOGO-PHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF NORMS OF OPTIMAL LEVELS AND CORRELATIONS OF MACRO- AND TRACE ELEMENTS IN DRINKING WATER AND DIETARY INTAKE

Tolmacheva N.V., Suslikov V.L., Vinokur T.Yu.

FSEI HPE «Chuvash State University named I.N. Ulyanov», PSIL of Prophylactic Medicine Chair, Cheboksary, e-mail: Profmed-chgu@mail.ru

The analysis of results of epidemiological, physiologo-hygienic, spectrometric, biochemical, immunoenzymatic and experimental investigations was carried on; the retrospective analysis of primary materials of PSIL's employees last (2000-2009) was carried out. By using modern and adequate methods of atomic absorption, ion selection, immunofermentation and sanitary-chemical analysis of water, food, biosustrates (urine, hair, blood serum, tissues of internal organs of experimental animals) the actual values of optimal levels and correlations of trace elements in daily dietary intake, drinking water and blood serum were determined. The following methods were developed: 1) estimation of normative trace elements' values (patent № 2355318); 2) arterial hypertension modeling (patent № 2359338); estimation of cyclic components in additive model and estimation of linear trend were carried on. The total material allowed substantiating the new norms of optimal levels and correlations of macro- and trace elements in water and dairy dietary intake from ecologo-physological positions.

Keywords: trace elements, anomalously regulated, anomalously unregulated, optimal correlations

УДК 615.014.425:615.835.3:615.212.7:57.084

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА «СОСУДИСТЫЙ ДОКТОР» НА ПОКАЗАТЕЛИ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ МОЗГА НАРКОТИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Федоров В.С.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, e-mail: mail@izhdok.com

Исследование влияния растительного антиоксиданта «Сосудистый доктор» на напряжение кислорода в тканях мозга проводили у наркотизированных животных полярографическим методом. В контрольной группе мышам линии Вистар вводили физиологический раствор. В основной группе «Сосудистый доктор» вводили в дозе 500 мг на 1 кг массы тела.

В исследовании было показано достоверное увеличение сниженного напряжения кислорода в тканях мозга в сравнении с группой контроля.

Ключевые слова: сосудистый доктор, антиоксидант

В основе энергетического обмена мозга лежит биологическое окисление с участием кислорода. Любое ухудшение доставки кислорода в ткани мозга приводит не только к нарушению функциональной активности мозга, но и к нарушению поддержания гомеостаза всего организма. Головной мозг почти не располагает запасами кислорода, достаточными для сохранения нормальной деятельности, и чрезвычайно уязвим к гипоксии. После прекращения доставки кислорода уже через 10 секунд возникают первые нарушения энергозависимых нейромедиаторов, которые влекут за собой нарушения передачи рецепторной функции клеток, регулирующиеся циклическими нуклеотидами. Дальнейшая ишемия приводит к стойкой гипоксии с нарушением процессов фосфорилирования мембранных белков и липидов, нарушении целостности мембран. Поиск эффективных фармакологических веществ, повышающих доставку кислорода к тканям мозга или уменьшающих чувствительность тканей к нехватке кислорода, помогающих пережить гипоксическое состояние, является одной из актуальных проблем современной медицины. К регуляторам, обладающим выраженными антигипоксическими свойствами, относятся антиоксиданты с цитопротекторным действием. К основным требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам этого класса, относится способность оптимизировать энергообмен миокарда в условиях выраженной ишемии и нивелировать последствия окислительного стресса [4].

Непосредственное измерение напряжения кислорода в полушариях головного мозга является важной задачей при изучении кислородного обеспечения головного мозга. Результаты многочисленных исследований [2, 3] показывают, что комплекс действующих веществ обладает более выраженным действием, чем изолированные соединения.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния растительного антиоксиданта «Сосудистый доктор» на показатели напряжения кислорода в мозговой ткани у наркотизированных животных в условиях эксперимента. При исследовании препарата мы руководствовались практическими рекомендациями по технике измерения напряжения кислорода в биологиче-

ских объектах отдела физиологии дыхания института физиологии [1].

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на крысах самцах (линия Вистар) с массой тела 200–220 г. Измерения напряжения кислорода в мозговой ткани в условиях нормы проводили у наркотизированных животных (Уретан 0,5 г/кг с хлоралозой 0,05 г/кг). В этой I группе вводили физиологический раствор. Вторую группу составили животные, которым вводили антиоксидант «Сосудистый доктор» в дозе 500 мг на 1 кг массы тела.

Измерение напряжения кислорода (pO_2) в ткани мозга проводили полярографическим методом с помощью тонкого открытого электрода с толщиной катода около 0,2 мм, изготовленного из платины (ПЛ-1; 99,99%).

Изготовление и калибровку электрода выполняли в соответствии с методическими рекомендациями [3]. В качестве вспомогательного электрода служил хлорсеребряный электрод, изготовленный из серебряной пластины. Для регистрации pO_2 использовали высокочувствительный прибор «Физиоблок-01» и стандартный самописец Н 338/4.

Для введения электрода делали соответствующую препаровку головы животного. Голова животного жестко фиксировалась, по сагиттальному шву делали разрез и освобождали череп от мышц и надкостницы в теменной области, начиная от брегмы и кончая бугром затылочной кости. Затем производили разметку координат и трепанацию черепа. Электрод, закрепленный в держателе, вводили в трепанационное отверстие.

Системное артериальное давление (САД) измеряли ртутным манометром в бедренной артерии. Поскольку установлено, что на величину pO_2 оказывают влияние температура окружающей среды, pH и pCO_2 крови, вязкость крови, то исследование pO_2 проводили в стандартных условиях (t37 °C) при искусственной вентиляции легких.

Результаты исследования

Первым этапом исследования явилось изучение динамики изменения pO_2 в ткани мозга в контрольных опытах (табл. 1). В наших опытах исходная величина pO_2 колебалась от 60 до 100 мм рт. ст., а в среднем составляла 73,9 мм рт. ст.

Таблица 1

Изменение pO_2 в ткани мозга в контрольных опытах

Номер опыта	Исходное значение pO_2, мм рт. ст.	Изменение pO_2 (в % от исходного уровня) в ткани мозга, мин					
		5	15	30	60	90	120
1	75	+4	+20	+4	–60	–73	–80
2	70	–29	–36	–57	–78	–78	–78
3	70	0	–14	–57	–64	–78	–64
4	72	+67	+67	–30	–58	–58	–58
5	70	–14	–57	–57	–43	–57	–71
6	60	–25	–67	–67	–67	–67	–67
$M \pm m$	69,5 ± 2,3	+0,5 ± 14,4	–14,5 ± 20,1	–44,0 ± 10,7	–61,7 ± 5,3	–68,5 ± 3,2	–69,7 ± 3,3

Известно, что величина исходного тканевого pO_2 зависит от гистологического типа ткани и мозговой структуры и характеризуется значением от нескольких мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. в зависимости от положения измеряемой точки по отношению к сосудисто-капиллярной сети [6].

В первые 30 минут эксперимента в контрольных опытах наблюдались неоднозначные изменения pO_2 в ткани мозга. В одних опытах pO_2 повышалось, а в других снижалось, но в среднем к 30-й минуте снижение pO_2 в ткани мозга составляло 44,0% от исходной величины. В дальнейшем происходило постепенное снижение pO_2 в ткани мозга во всех без исключения опытах и к концу наблюдения (120-я минута) величина pO_2 в ткани мозга составляла не более 40% от исходной величины. САД также снижалось, но снижение составляло не более 30% от исходного (табл. 2).

Таблица 2

Изменение системного артериального давления (САД) в контрольных опытах

Номер опыта	Исходное значение САД, мм рт. ст.	Изменение САД (в % от исходного уровня), мин					
		5	15	30	60	90	120
1	105	–5	–14	–19	–33	–33	–33
2	100	0	–10	–15	–15	–25	–25
3	100	–10	–10	–20	–40	–40	–40
4	ПО	–32	–32	–18	–9	–23	–32
5	120	0	–4	–13	–21	–38	–38
6	115	0	0	–4	–13	–22	–15
$M \pm m$	108,3 ± 3,0	–7,8 ± 4,8	–11,7 ± 4,8	–14,8 ± 2,4	–21,8 ± 4,7	–30,2 ± 2,6	–28,2 ± 3,8

При введении препарата «Сосудистый доктор» pO_2 в ткани мозга в течение 60 минут существенно не изменялось (табл. 3). Лишь на 30-й минуте наблюдалось достоверное снижение pO_2 по сравнению с исходным уровнем, но к 60-й минуте наблюдения pO_2 существенно не отличалось от исходного уровня. К 120-й минуте эксперимента pO_2 в ткани мозга в пяти опытах незначительно снижалось (13–19% от исходного уровня), а в одном опыте возвращалось к исходному уровню. САД при введении препарата «Сосудистый доктор» снижалось так же, как и в контрольных опытах, и было ниже исходного уровня примерно на 30% (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют, что растительный антиоксидант «Сосудистый доктор» способствует компенсации на 50–60% pO_2 мозговой ткани у наркотизированных животных. Поскольку головной мозг обладает наиболее выраженной окислительной способностью и не имеет запасов кислорода, то pO_2 скажется на энергетическом метаболизме клетки, вызывая снижение скорости освобождения энергии и накопления ее в форме макроэргических соединений. Естественно при ишемии мозга нейроны имеют возможность использовать малоэффективный процесс гликолиза в роли резервного механизма, но только на короткий период способного обеспечить переживание в неблагоприятных условиях.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что и при острой гипоксии и ишемии мозга препарат «Сосудистый доктор» будет способствовать сохранению аэробного метаболизма на определенный пе-

риод. Это возможно поддержит оптимальный уровень энергетических веществ для осуществления перехода метаболизма в ткани мозга на пути, энергетически более выгодные, но менее чувствительные к недостатку кислорода.

Таблица 3

Влияние препарата «Сосудистый доктор» на pO_2 в ткани мозга

Номер опыта	Исходное значение pO_2 мм рт. ст.	Изменение pO_2 (в % от исходного уровня) в ткани мозга после введения препарата, мин					
		5	15	30	60	90	120
1	70	+7	0	+7	+14	–7	–14
2	70	–14	–29	–29	–14	–14 «	0
3	80	+13	0	–25	–6	–19	–19
4	70	+3	–14	–21	–14	–14	–14
5	72	+11	+11	–3	–3	–10	–10
6	75	+7	–7	–13	–7	–13	–13
$M \pm m$	72,8 ± 1,5	+4,5 ± 4,1	–6,5 ± 6,0	–14,0 ± 6,5*	–5,0 ± 5,0*#	–12,8 ± 1,8*#	–11,7 ± 2,9*#

* – обозначены статистически достоверные ($P<0,05$) сдвиги параметров по сравнению с контролем;

\# – обозначены статистически достоверные ($P<0,05$) сдвиги параметров по сравнению с танаканом.

Таблица 4

Влияние препарата «Сосудистый доктор» на системное артериальное давление (САД)

Номер опыта	Исходное значение САД, мм рт. ст.	Изменение САД (в % от исходного уровня) после введения препарата, мин					
		5	15	30	60	90	120
1	125	–12	–12	–36	–24	–32	–32
2	100	–20	–25	–30	–30	–30	–30
3	120	+4	+4	+4	–4	–21	–38
4	120	–4	–4	–25	–25	–25	–33
5	ПО	–9	–5	–9	–18	–14	–23
6	100	0	+5	–10	–10	–15	–15
$M \pm m$	112,5 ± 3,8	–6,8 ± 3,6	–6,2 ± 3,8	–17,7 ± 6,0	–18,5 ± 3,9	–22,8 ± 2,7	–28,5 ± 3,5

Выводы

Проведенные экспериментальные исследования безусловно не позволяют в полной мере оценить кислородный обмен мозга в условиях церебральной ишемии, для этого необходим следующий этап исследований в условиях патологии. Однако

настоящее исследование даёт возможность рассматривать «Сосудистый доктор» как средство, позволяющее достоверно увеличить сниженное напряжение кислорода в тканях мозга за счет увеличения мозгового кровотока в условиях вазоконстрикций церебральных сосудов. Вероятнее всего исследуемый препарат может быть эффективным средством в профилактике различных ишемических состояний мозговой ткани.

Список литературы

1. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. – М.: Медицина, 1975. – 232 с.

2. Лавренев В.К., Лавренева Г.В. Полная энциклопедия лекарственных растений. Том II. – СПб.: Издательский Дом «НЕВА»; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1999. – 816 с.

3. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В., Фармакотерапия с основами фитотерапии: учебное пособие. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2003. – 592 с.

4. Антиоксидантная цитопротективная терапия нестабильной стенокардии и гипертонического криза / В.Ю. Полумисков, А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, П.П. Голиков, Б.В. Давыдов, Н.М. Беркович, В.П. Михин, С.А. Бойцов // Современные подходы диагностики и лечения острого коронарного синдрома: Материалы городской научно-практической конференции. – М.: НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, 2003. – (Труды ин-та, Т. 175). – С. 13–18.

Рецензенты:

Максимов Николай Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ИГМА, Ижевская государственная медицинская академия;

Чучков Виктор Михайлович, д.м.н., профессор, заместитель министра образования и науки Удмуртской Республики, Министерство образования и науки УР.

EFFECT OF ANTIOXIDANTS, «VASCULAR DOCTOR» ON PARAMETERS OF OXYGEN TENSION IN BRAIN TISSUE ANESTHETIZED ANIMALS. EXPERIMENTAL STUDY

Fedorov V.S.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk,
e-mail: mail@izhdok.com

Polarographic method has been used in the investigation of vegetable antioxidant «Vascular Doktor» influence on oxygen tension in cerebral tissues of anesthetized animals. Phisiological solution was given to a control group of vistar mice. In the basic group «Vascular Doktor» was injected in the dose of 500 mg per 1 kg of body weight.

A reliable decrease of oxygen tension in cerebral tissues of animals in the basic group in comparison with the control one has been shown in the investigation.

Keywords: vascular doctor, antioxidant

УДК 615.849.19-472.3:612.35].001.891.53(045)

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 МКМ НА ПЛАСТИНЧАТЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕЧЕНИ

Чалык Ю.В., Рубцов В.С.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Росздрава, Саратов, e-mail: general-surgery@ya.ru

Статья посвящена экспериментальной доклинической оценке воздействия высокоэнергетического непрерывного лазерного излучения 0,97 мкм на пластинчатые препараты печени с целью определения глубины коагуляционного некроза. Применялся как дистанционный, так и контактный способ лазерного облучения. Выходная мощность лазерного излучения на конце кварцевого световода колебалась от 6 Вт до 12 Вт. Результаты эксперимента показали, что высокоэнергетическое лазерное излучение 0,97 мкм обладает высокой проникающей и коагулирующей способностью в водонасыщенной биологической ткани и его можно успешно применять в лазерной хирургии кровенасыщенных органов. Использование пластинчатых препаратов печени в качестве модели стенки полого органа показало, что при эндоскопической хирургии толстой кишки лазерное излучение 0,97 мкм необходимо применять с большой осторожностью.

Ключевые слова: высокоэнергетическое лазерное излучение, печень, эндоскопическая хирургия, желудочно-кишечный тракт

В настоящее время отечественные производители выпускают несколько моделей портативных диодных лазерных скальпелей ближнего инфракрасного диапазона (0,78–1,40 мкм), предназначенных для хирургии и эндоскопии, которые сопровождаются сугубо технической документацией без предоставления конкретных методик применения, в частности в хирургической внутрипросветной эндоскопии желудочно-кишечного тракта.

Неоспоримыми преимуществами новых лазерных скальпелей по сравнению с предшествующими моделями различных твёрдотельных лазеров являются малые габариты и масса, встроенное воздушное охлаждение, питание от обычной сети переменного тока, простота в эксплуатации и текущем техническом обслуживании.

Но чтобы успешно применять мощное лазерное излучение в хирургии и эндоскопии с максимальной безопасностью для пациента, необходимо иметь чёткое представление о результатах воздействия данного излучения на биологические ткани. В этом контексте доклинические исследования на суррогате живой ткани [2] или на различных образцах естественных биологических тканей [3] являются фундаментом, на котором базируется разработка оптимальных методик клинического применения высокоэнергетического лазерного излучения.

Хорошо изученным и успешно применяемым на протяжении последних двадцати лет в хирургии и эндоскопии является высокоэнергетический твёрдотельный лазер, излучающий на длине волны 1,064 мкм, где в роли активной среды выступает кристалл алюмоиттриевого граната с вкраплениями неодима (Nd: YAG-лазер 1,064 мкм). Данный вид лазерного излучения также относится к ближнему инфракрасному диапазону спектра оптического излучения. Поэтому знание особенностей его воздействия

на биологические ткани целесообразно для предварительной оценки ожидаемого эффекта воздействия на биологические ткани диодного лазерного скальпеля, излучающего на λ = 0,97 мкм.

Полной идентичности воздействия на биологические структуры лазерного излучения 1,064 и 0,97 мкм быть не может из-за имеющейся и весьма существенной разницы поглощения в воде. Лазерное излучение 0,97 мкм лучше поглощается водой, поэтому проникает в ткани на меньшую глубину одновременно с более ранним достижением порога абляции по сравнению с излучением 1,064 мкм. При прохождении через сантиметровый слой воды 60 % излучения 0,97 мкм проходит, а остальные 40 % поглощаются. В идентичных условиях при λ = 1,064 мкм проходит 85 %, а поглощается только 15 % излучения [7]. По мнению Рошаля Л.М. и Брянцева А.В [5], благодаря этой особенности хорошие коагулирующие свойства лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм сочетаются с существенно меньшей по сравнению с Nd: YAG-лазером глубиной термического поражения, что имеет немаловажное клиническое значение.

Norberto L., Polese L. et al. [6] сообщили об опыте применения диодного лазерного скальпеля Dornier Medilas D (λ = 0,94 мкм, максимальная выходная мощность 60 Вт). Данный лазер успешно применялся бесконтактным способом через фиброколоноскоп с целью абляции крупных колоректальных аденом у иноперабельных пациентов. Тем не менее лазерное излучение 0,94 мкм заметно уступает излучению 0,97 мкм по эффективности поглощения в воде и оксигемоглобине.

Глубина проникновения зависит не только от поглощения, но и от рассеяния излучения в биологической ткани. Выраженное влияние на процесс распространения лазерного излучения оказывает изменение свойств биологической ткани под его воздействием, например, обугливание. Поэтому точные значения глубины прогрева биологической ткани могут быть получены только из эксперимента [1].

Цели исследования

Визуальная оценка глубины коагуляционного некроза, возникающего в результате дистанционного и контактного лазирования пластинчатых препаратов печени свиньи при различных значениях выходной мощности и экспозиции непрерывного высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм.

Доклиническая экспресс-оценка безопасности применения высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм для абляции полипов толстой кишки, отличающейся от других отделов кишечника наименьшей толщиной стенки.

Материалы и методы

Объектом воздействия лазерного излучения были прямоугольные пластинчатые препараты, приготовленные из свежей печени свиньи (не более суток с момента забоя здорового животного). Препараты изготовлялись таким образом, чтобы одна сторона была представлена серозной оболочкой, а другая – срезом паренхимы. Размер стороны прямоугольного препарата не превышал 2,5 см, толщина колебалась от 0,2 до 0,4 см. Поскольку ткань печени, как и ткань кишечника, является водонасыщенной биологической тканью, изготовленные из неё пластинчатые препараты служили моделью кишечной стенки с её прижизненной толщиной. Дополнительным критерием выбора для эксперимента именно ткани печени послужило наличие чёткой, хорошо определяемой невооружённым глазом границы между зоной коагуляционного некроза и визуально неизменённой тканью. Микроскопическая оценка перифокальной девитализации в зоне коагуляционного некроза не проводилась, поскольку эффект тепловой девитализации не имеет решающего значения для оценки риска перфорации полого органа.

Источником лазерного излучения 0,97 мкм служил диодный лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-Полюс» (Фрязино, Россия, 2002), (рис. 1).

Рис. 1. Диодный лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-Полюс»

Лазерное излучение при дистанционном лазировании подводилось к препаратам через гибкое, покрытое полиэтиленовой оболочкой кварцевое моноволокно диаметром 600 мкм таким образом, чтобы диаметр светового пятна пилотного лазера составлял 0,5 см. Торец световода был срезан под углом 90° и направлен перпендикулярно к плоскости препарата, чтобы световое пятно пилотного лазера представляло собой правильную окружность с равномерным распределением световой энергии по площади (рис. 2). Фиксация световода в заданном положении проводилась с помощью металлического держателя и лабораторного штатива.

Применялся только непрерывный режим лазерного излучения, имеющий ведущее значение для достижения фотокоагуляции биологических тканей.

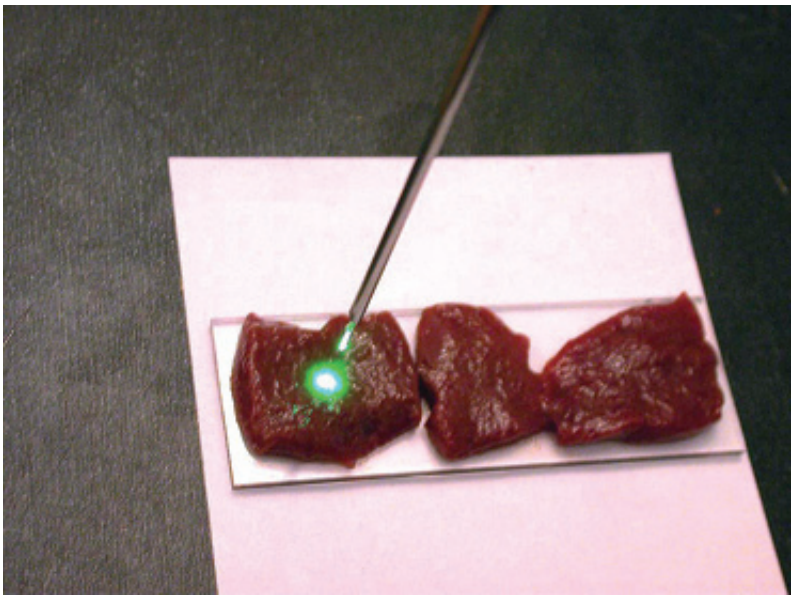


Рис. 2. Вид светового пятна на препарате

Препараты в момент испытания располагались на предметном стекле, расположенном на металлическом поддоне с тефлоновым покрытием.

Заданное значение выходной мощности лазерного излучения на конце световода, высвечиваемое на цифровом табло передней панели лазерного скальпеля, устанавливалось регулятором мощности и контролировалась с помощью встроенного в лазерный скальпель измерителя мощности.

Экспозиция дистанционного облучения препаратов контролировалась с помощью секундомера. Использовались значения выходной мощности 12, 9 и 6 Вт с пошаговой экспозицией от 10 до 1 с. Один препарат облучён в течение 15 с при выходной мощности на конце световода 12 Вт.

Контактное лазирование проводилось методом множественных прерывистых точечных контактов конца световода с поверхностью препарата. Продолжительность точечных контактов и перерывов между ними составила 1–2 с при выходной мощности 12 Вт на конце световода. Точечные контакты наносились до получения равномерного коагуляционного некроза с карбонизацией большей части площади поверхности препарата.

Фотосъёмка хода эксперимента выполнялась цифровой фотокамерой Nikon coolpix 4500.

Результаты исследования и их обсуждение

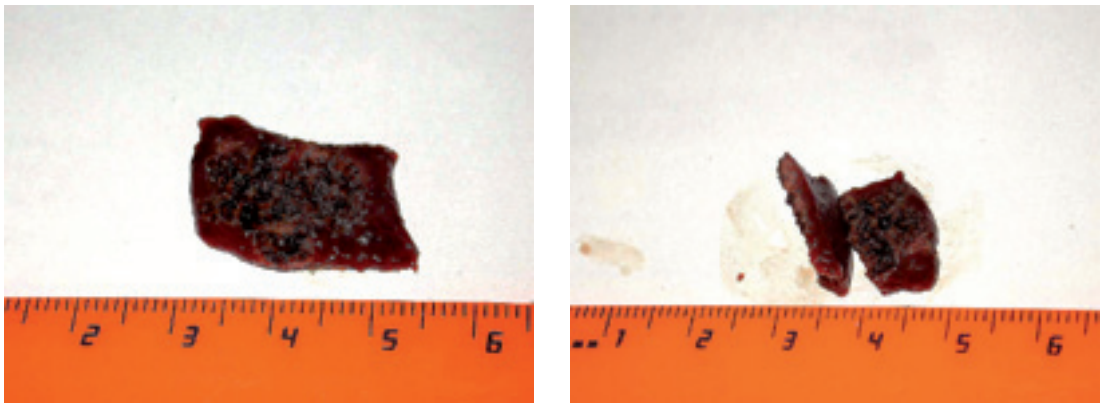
После проведения бесконтактного лазирования пластинчатого препарата печени со стороны паренхимы в течение 15 с чётко визуализировалась зона коагуляционного некроза. На обратной стороне препарата, покрытого висцеральной брюшиной, также чётко визуализировалась округлая зона некроза серозной оболочки. На поперечном разрезе препарата – явный коагуляционный некроз на всю толщу препарата.

В результате дистанционного лазирования препаратов при выходной мощности 12 Вт с экспозицией от 10 до 1 с визуально определялся коагуляционный некроз на облучённой поверхности во всех случаях, за исключением экспозиции 1 с. При этом чётко отмечалось убывание выраженности и диаметра некроза по мере уменьшения длительности экспозиции. На разрезе отмечался коагуляционный некроз на всю толщину препарата при экспозиции от 10 до 7 с включительно. При экспозиции 6 с отмечался некроз на глубину до 2/3 толщины препарата, при 5–3 с – на глубину до 1/2, а при 2 с – на глубину до 1/3 толщины препарата. При экспозиции 1 с видимый некроз отсутствовал.

Картина коагуляционного некроза при выходной мощности 9 Вт существенно не отличалась от таковой при 12 Вт при значениях экспозиции от 10 до 7 с включительно. Зато при последующем посекундном снижении экспозиции отмечалось явное уменьшение глубины видимой зоны некроза. При экспозиции 6 и 5 с глубина некроза составила не более 1/2 толщины препарата, а при 4 с – не более чем 1/3.

При выходной мощности 6 Вт дистанционное лазирование сопровождалось видимым некрозом лишь при экспозиции от 10 до 8 с включительно. При этом коагуляционный некроз проникал в глубину на 1/2 и 1/3 толщины препарата при экспозиции 10 и 9 с соответственно.

Контактное лазирование при выходной мощности 12 Вт с прерывистой точечной экспозицией 1–2 с не сопровождалось некрозом на всю толщину, а преимущественно на ½ толщины препарата, что имеет важное клиническое значение (рис. 3). Отсутствие тотального некроза обусловлено именно контактным методом вапоризации, когда быстро достигаемое испарение является причиной эффективного охлаждения, которое препятствует глубокому проникновению тепла. Однако существенным фактором здесь является продолжительность точечной экспозиции, так как при значениях последней 3–6 с наблюдался коагуляционный некроз на глубину до 3 мм.



а б

Рис. 3. Контактное лазирование: (а) вид со стороны паренхимы, (б) на поперечном разрезе. Видимая зона некроза не проникает на всю толщу препарата

Проведённый эксперимент по дистанционному лазированию свидетельствует о том, что высокоэнергетическое лазерное излучение 0,97 мкм обладает значительной проникающей способностью и вызывает коагуляционный некроз на всю толщину пластинчатого препарата печени при среднем значении толщины препарата 0,3 см, относительно длительной экспозиции (7–10 с) и выходной мощности 9–12 Вт. Подобное дистанционное воздействие можно считать фатальным для такого тонкостенного полого органа, каким является толстая кишка. В то же время дистанционное лазирование при тех же выходных параметрах, но при экспозиции не более 5–6 с может найти клиническое применение для абляции колоректальных новообразований плоского типа, выступающих над уровнем слизистой на 3–5 мм.

Ориентируясь на пластинчатый препарат печени как на модель кишечной стенки, наиболее безопасным при дистанционном лазировании предположительно можно считать выходную мощность 6 Вт при экспозиции до 7–9 с и диаметре светового пятна 0,5 см, так как при этих значениях глубина коагуляционного некроза в эксперименте не превышала 0,2–0,3 см.

Контактное лазирование поверхности водонасыщенной ткани, каковой является ткань печени, методом множественных точечных контактов с экспозицией 1–2 с на один контакт относительно безопасно даже при выходной мощности 12 Вт и также может найти применение при лазерной фотодеструкции полипов кишечника плоского типа. В данном случае лазерное излучение более управляемо и менее инвазивно благодаря охлаждению ткани за счёт испарения при быстром достижении порога вапоризации.

Прерывистая вапоризация ткани печени при экспозиции 3–6 с на контакт и выходной мощности 12 Вт сопровождается образованием коагуляционного некроза толщиной до 3 мм. С одной стороны, это обстоятельство можно считать благоприятным для лазерной хирургии печени или селезёнки, поскольку является залогом надёжного гемостаза. С другой стороны, контактная методика при данных значениях экспозиции и выходной мощности имеет обоснованные ограничения при удалении колоректальных полипов, так как зона краевого некроза вследствие вапоризации патологической ткани может проникнуть на всю толщу кишечной стенки и послужить причиной перфорации.

Выводы

Высокоэнергетическое лазерное излучение 0,97 мкм обладает высокой проника-

ющей и коагулирующей способностью в водонасыщенной биологической ткани.

Выраженные проникающие свойства лазерного излучения 0,97 мкм проявляются не только при дистанционном, но и при контактном лазировании с экспозицией более 3 с.

Благодаря хорошим коагулирующим свойствам лазерное излучение 0,97 мкм может с успехом применяться в лазерной хирургии кровенасыщенных органов.

Применение диодного лазерного скальпеля «ЛС-0,97» можно обоснованно рекомендовать для безопасного удаления некрупных полипов плоского типа, локализующихся в прямой кишке ниже уровня тазовой брюшины.

Возможность использования высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм с целью фотоабляции полипов, локализующихся в толстой кишке проксимальнее уровня тазовой брюшины, нуждается в дальнейшем изучении, прежде всего с точки зрения безопасности для пациента.

Список литературы

1. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Минаев В.П. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей. – Тверь: ООО «Губернская медицина», 2001. – 52 с.

2. Суррогат живой ткани для тестирования хирургических лазеров / А.И. Неворотин, А.А. Жлоба, И.К. Ильясов [и др.] // Бюлл. эксп. биол. мед. – 1996. – №11. – С. 597–600.

3. Анализ лазерных поражений живой ткани / А.И. Неворотин, А.А. Воднев, Д.П. Агапов [и др.] // Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов (ред. Н.Н. Петрищев). – СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2001. – С. 46–63.

4. Прикладная и лазерная медицина: учебное и справочное пособие / под. ред. Х. -П. Берлиена, Г.Й. Мюллера; пер. с нем. – М.: АО «Интерэксперт», 1997. – 356 с.

5. Рошаль Л.М., Брянцев А.В., Минаев В.П. Применение полупроводникового лазерного скальпеля в лапароскопической хирургии детского возраста: методические рекомендации. – Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2008. – 34 с.

6. Norberto L., Polese L. et al. Laser photoablation of colorectal adenomas. A 12-year experience // Surg Endosc. – 2005. – №19. – P. 1045–1048.

7. Palmer K.F., Williams D. Optical properties of water in the near infrared // J. Opt. Soc. Am., 64, 11-7–1110, (1974).

Рецензент –

Колесов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета.

THE PRE-CLINICAL ESTIMATION OF INFLUENCE OF HIGH-ENERGY RADIATION OF THE LASER SCALPEL «LS-0,97» ON LAMELLAR PREPARATIONS OF A THE LIVER

Chalyk Iu.V., Rubtsov V.S.

GOU VPO «Saratov State Medical University im. V.I. Razumovskogo» Medical, Saratov,

e-mail: general-surgery@ya.ru

The article is devoted to the experimental pre-clinical estimation of influence of high-energy continuous laser radiation 0,97 μ on lamellar preparations of a liver with the purpose to define of coagulation necrosis's depth. The contact way of the laser irradiation was applied both remote. Target capacity of laser radiation on the end of a quartz optical path changed from 6 W up to 12 W. Results of experiment have shown that high-energy laser radiation 0,97 μ possesses high getting and coagulating ability in the water-rich biological tissue and it can be applied successfully in laser surgery blood-rich bodies. Use of lamellar preparations of a liver as model of a wall of hollow body has shown that flexible endoscopic surgery of colon with laser radiation 0,97 μ have to be applied with the big care.

Keywords: high-energy laser radiation, liver, endoscopic surgery, gastrointestinal tract

УДК: 616.233-072.1-06-08:616.24-004.4-08

ПОСТБРОНХОСКОПИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ УГНЕТЕНИЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ПРОТЕКЦИИ

Штейнер М.Л.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», Самара, e-mail: ishte@mail.ru

Изучена частота респираторных осложнений фибробронхоскопии при различных способах респираторной протекции: фибробронхоскопия проводилась традиционным способом, с трансназальной подачей кислорода, с комбинированной респираторной протекцией (трансназальной + эндобронхиальной), с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы. Доказано, что наиболее эффективным и удобным способом респираторного обеспечения фибробронхоскопии является бронхологический вариант невозвратной масочной системы.

Ключевые слова: фибробронхоскопия, дыхательная недостаточность, постбронхоскопическое респираторное угнетение, респираторная протекция

Фибробронхоскопия (ФБС) является одной из базовых дополнительных методик в пульмонологии, позволяющая решать различные диагностические и лечебные задачи. Однако бронхологическое пособие само по себе является достаточно нагрузочным для пациента. ФБС может быть причиной развития приступа удушья или астматического статуса; может провоцировать развитие приступа стенокардии, безболевой ишемии или инфаркта миокарда; может приводить к угрожающим нарушениям ритма и проводимости или усугублять уже имеющуюся патологию проводящей системы сердца [2, 8, 1, 9].

Наиболее частым осложнением ФБС является повышенный расход организмом кислородных резервов, что может быть роковым для пациентов с исходной дыхательной недостаточностью. Наиболее удачным обозначением комплекса патологических изменений, развивающихся в этом случае (цианоз, одышка, психомоторное возбуждение, сменяемое сопорозным состоянием, падение сатурации кислорода (SaO_2)) является термин, предложенный Дж. Рисом (1994 г.) – «постбронхоскопическое респираторное угнетение» [7].

Таким образом, решение вопроса безопасности ФБС является одним из наиболее важных вопросов бронхологии. Сейчас представляется очевидным, что путём решения этой проблемы является разработка способов оперативного восполнения неизбежных потерь организмом кислорода во время бронхологического вмешательства.

Целью настоящей работы является оценка эффективности различных вариантов респираторной протекции фибробронхоскопии на основе самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было выделено 4 группы клинического наблюдения. В обследованные группы были включены пациенты с тяжёлой дыхательной недостаточностью (III степени по классификации Дембо А.Г., 1957), массивной обструкцией бронхиальным секретом и неэффективной собственной экспекторацией на фоне различной лёгочной патологии (хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, пневмонии). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов групп наблюдения

Нозологические формы	Группы							
	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	М*	Ж**	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ХОБЛ	370 (37,0 %)	92 (9,2 %)	443 (44,3 %)	70 (7,0 %)	404 (40,4 %)	79 (7,9 %)	423 (42,3 %)	88 (8,8 %)
Бронхиальная астма	12 (1,2 %)	57 (5,7 %)	34 (3,4 %)	83 (8,3 %)	25 (2,5 %)	79 (7,9 %)	18 (1,8 %)	72 (7,2 %)
Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ	–	19 (1,9 %)	12 (1,2 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	19 (1,9 %)	4 (0,4 %)	30 (3,0 %)
Пневмония на фоне ХОБЛ	284 (28,4 %)	48 (4,8 %)	205 (20,5 %)	45 (4,5 %)	261 (26,1 %)	52 (5,2 %)	231 (23,1 %)	61 (6,1 %)
Пневмония	93 (9,3 %)	25 (2,5 %)	66 (6,6 %)	30 (3,0 %)	38 (3,8 %)	37 (3,9 %)	31 (3,1 %)	42 (4,2 %)
Всего	759 (75,9 %)	241 (24,1 %)	760 (76,0)	240 (24,0 %)	734 (73,4 %)	266 (26,6 %)	707 (70,7 %)	293 (29,3 %)
Общее количество пациентов в группе	1000 (100 %)		1000 (100 %)		1000 (100 %)		1000 (100 %)	

* мужчины

** женщины

I-я группа обследованных – 1000 человек. Группа оценивалась ретроспективно. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось традиционным способом (без респираторной поддержки).

II группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне трансназальной подачи кислорода.

В качестве источника кислорода использовались гнёзда стационарной кислородной подводки или концентраторы кислорода. С помощью назальных катетеров кислород, проходящий для увлажнения через аппарат Боброва, через специальные носовые канюли, подаётся в нижние носовые ходы пациента.

III группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной) [4].

В качестве источника кислорода для эндобронхиальной подачи использовалось отдельное гнездо центральной кислородной подводки (это гнездо условно считается 2-м, а 1-м будет являться гнездо для трансназальной подачи, осуществляемой по вышеприведённому описанию). Кислород, проходя от 2-го гнезда кислородной подводки через аппарат Боброва для увлажнения,

с помощью полихлорвинилового катетера подводится к штуцеру электроотсоса, расположенному на рукоятке фибробронхоскопа. Трубка электроотсоса при этом отключается вручную или же с помощью специального трёхходового крана [6].

Через штуцер электроотсоса кислородный поток от 2-го гнезда кислородной подводки проходит через биопсийный канал фибробронхоскопа непосредственно в трахеобронхиальное дерево.

IV группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне респираторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы [5].

За основу взят обычный вариант невозвратной масочной системы с мешком-резервуаром. Лицевая маска в проекции преддверия носа выполнена с отверстием, снабжённым обтуратором. Это устройство использовалось следующим образом. Лицевая маска с мешком-резервуаром закрепляется на лице пациента и проводится подача кислорода, функционируя как невозвратная масочная система. При необходимости проведения ФБС из отверстия в проекции предверия носа удалялся обтуратор. В отверстие вводилась рабочая часть фибробронхоскопа и все необходимые процедуры проводились при одновременном функционировании невозвратной масочной системы подачи кислорода.

ФБС пациентам всех групп проводилась фибробронхоскопами FB-15H, FB-15P (фирма «Pentax», Япония) с наружным диаметром 5 мм и диаметром биопсийного канала 2,2 мм.

Контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью многофункционального монитора UT 4000A (Goldway Industrial, КНР), имеющего возможность одновременно регистрировать SaO_2 (каждые 15 секунд), частоту сердечных сокращений (ЧСС) (каждые 15 секунд), артериальное давление (АД) (каждые 120 секунд). Эти показатели одновременно выводились на табло дисплея и сохранялись вплоть до регистрации новых значений. Одновременно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в первых трёх стандартных отведениях.

Оценивалась частота респираторных осложнений при первичной и повторной ФБС в каждой группе клинического наблюдения.

Эффективность того или иного метода респираторной протекции в плане уменьшения частоты респираторных осложнений изучалась с помощью сравнений групп по бинарному признаку – наличие или отсутствие соответствующих осложнений. При этом II группа сравнивалась с I, III группа с II, а IV с III, то есть группы сравнивались ***последовательно***. Для сравнения применялась техника построения доверительных интервалов для оценки различных характеристик исследуемых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных различными способами ФБС отмечены эпизоды постбронхоскопического респираторного угнетения, которые представлены в табл. 2.

Влияния нозологической формы заболевания на частоту респираторных осложнений ФБС у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью *не было выявлено.*

При сравнении частоты респираторных осложнений ФБС у пациентов I и II групп выявлено достоверное уменьшение их числа в последнем случае (включая переводы на ИВЛ) (табл. 3).

При сравнении частоты респираторных осложнений ФБС у пациентов II (респираторная протекция ФБС в виде трансназальной подачи кислорода) и III групп (респираторная протекция ФБС в виде комбинированной подачи кислорода) отмечено достоверное снижение общего числа эпизодов респираторного угнетения в последнем случае (табл. 4).

Таблица 2

Постбронхоскопическое респираторное угнетение, потребовавшее досрочного прекращения ФБС

Количество эпизодов	II группа		III группа		IV группа		V группа	
	ФБС-1*	ФБС-2*	ФБС-1	ФБС-2	ФБС-1	ФБС-2	ФБС-1	ФБС-2
ХОБЛ	182 (18,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 33 (3,3 %)	207 (20,7 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 82 (8,2 %)	60 (6,0 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	68 (68 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–	–	–
Бронхиальная астма	32 (3,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 20 (2,0 %)	44 (4,4 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 26 (2,6 %)	14 (1,4 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	20 (2,0 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–	–	–
Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ	12 (1,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 6 (0,6 %)	12 (1,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 6 (0,6 %)	6 (0,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	6 (0,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–	–	–
Пневмония на фоне ХОБЛ	71 (7,1 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 29 (2,9 %)	131 (13,1 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 36 (3,6 %)	36 (3,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	61 (6,1 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	15 (1,5 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	15 (1,5 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–
Пневмония	36 (3,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 12 (1,2 %)	42 (4,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 18 (1,8 %)	12 (1,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	6 (0,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	12 (1,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	12 (1,2 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–
Количество респираторных осложнений в группе	333 (33,3 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 100 (10,0 %)	436 (43,6 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: 168 (16,8 %)	128 (12,8 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	167 (16,7 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	21 (2,1 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	27 (2,7 %) в т.ч. с переводом на ИВЛ: –	–	–
Количество пациентов всего	1000 (100 %)		1000 (100 %)		1000 (100 %)		1000 (100 %)	

*первичная ФБС,
**повторная ФБС

Сравнение эпизодов постбронхоскопического респираторного угнетения, послужившего причиной перевода на ИВЛ во II и III группах показал полную идентичность данных, как при первичных ФБС, так и при повторных.

Сравнение общего числа респираторных осложнений ФБС у пациентов III (респираторная протекция ФБС в виде комбинированной подачи кислорода) и IV (использование с целью респираторной протекции ФБС бронхологического варианта невозвратной масочной системы) группами выявило достоверное снижение их числа при использовании последнего варианта респираторной протекции (табл. 5).

Сравнение эпизодов постбронхоскопического респираторного угнетения, послужившего причиной перевода на ИВЛ в III и IV группах, показал полную идентичность

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты респираторных осложнений у пациентов I и II групп

Статистические показатели	Первичная ФБС	Повторная ФБС
Постбронхоскопическое респираторное угнетение, ставшее причиной досрочного прекращения ФБС		
Абсолютный риск в группе вмешательства	0,1280	0,1670
Абсолютный риск в группе контроля	0,3330	0,4360
Изменение абсолютного риска	0,2050	0,2690
Относительный риск	0,3844	0,3830
Снижение относительного риска	0,6156	0,6170
ЧБНЛ**	5	4
Отношение шансов	0,2940	0,2593
Доверительный интервал для разности относительных частот	–0,2408, –0,1692*	–0,3075, –0,2305*
Доверительный интервал для относительного риска	0,3198, 0,4620*	0,3279, 0,4474*
Доверительный интервал для отношения шансов	0,2342, 0,3691*	0,2106, 0,3193*
Общий итог:	Различия статистически значимы	
Постбронхоскопическое респираторное угнетение, послужившее причиной досрочного прекращения ФБС и перевода пациента на ИВЛ		
Абсолютный риск в группе вмешательства	0,0000	0,0000
Абсолютный риск в группе контроля	0,1000	0,1680
Изменение абсолютного риска	0,1000	0,1680
ЧБНЛ**	10	6
Доверительный интервал для разности относительных частот	–0,1186, –0,0814*	–0,1912, –0,1448*
Общий итог:	Различия статистически значимы	

*статистически значимые различия

**число больных, которых необходимо лечить исследуемым методом в течение определённого времени, чтобы достичь благоприятного эффекта или предотвратить определённый неблагоприятный исход у одного больного (действительно для табл. № 3–5).

данных, как при первичных ФБС, так и при повторных.

Выяснилось, что безопасность бронхологического пособия у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью на фоне массивной обструкции бронхиальным секретом, проявляющаяся в уменьшении общего количества респираторных осложнений, возрастает в ряду: проведение ФБС традиционным способом (без респираторной поддержки) (I группа) → трансназальная подача кислорода (II группа) → комбинированная подача кислорода (трансназальная + эндобронхиальная) (III группа) → бронхологический вариант невозвратной масочной системы (IV группа).

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты респираторных осложнений у пациентов II и III групп

Статистические показатели	Первичная ФБС	Повторная ФБС
Постбронхоскопическое респираторное угнетение, ставшее причиной досрочного прекращения ФБС		
Абсолютный риск в группе вмешательства	0,0210	0,0270
Абсолютный риск в группе контроля	0,1280	0,1670
Изменение абсолютного риска	0,1070	0,1400
Относительный риск	0,1641	0,1617
Снижение относительного риска	0,8359	0,8383
ЧБНЛ**	9	7
Отношение шансов	0,1461	0,1384
Доверительный интервал для разности относительных частот	–0,1295, –0,0845*	–0,1652, –0,1148*
Доверительный интервал для относительного риска	0,1043, 0,2581*	0,1087, 0,2405*
Доверительный интервал для отношения шансов	0,0913, 0,2339*	0,0912, 0,2100*
Общий итог:	Различия статистически значимы	

* статистически значимые различия

Таблица 5

Сравнительный анализ частоты респираторных осложнений у пациентов III и IV групп

Статистические показатели	Первичная ФБС	Повторная ФБС
Постбронхоскопическое респираторное угнетение, ставшее причиной досрочного прекращения ФБС		
Абсолютный риск в группе вмешательства	0,0000	0,0000
Абсолютный риск в группе контроля	0,0210	0,0270
Изменение абсолютного риска	0,0210	0,0270
ЧБНЛ**	48	37
Доверительный интервал для разности относительных частот	–0,0299, –0,0121*	–0,0370, –0,0170*
Общий итог:	Различия статистически значимы	

* статистически значимые различия

При анализе влияния способа респираторной протекции на количество эпизодов постбронхоскопического респираторного угнетения, послужившего причиной перевода пациентов на режим ИВЛ, отмечено достоверное позитивное влияние при срав-

нении ФБС на фоне респираторной протекции в различных формах (II, III и IV группы) с ФБС, проводимой традиционным способом (I-я группа). Достоверные различия влияния на частоту перевода на ИВЛ в этой ситуации между различными вариантами респираторной протекции ФБС не выявлены.

Максимальное количество эпизодов постбронхоскопического респираторного угнетения, вынуждающих прервать исследование (333 (33,3 %), в т.ч. потребовавших перевода на ИВЛ (100 пациентов (10,0 %)), оказалось среди пациентов I группы. По-видимому, это объяснялось быстрым истощением имеющихся кислородных резервов, исходно весьма не значительных.

При проведении повторной ФБС пациентам этой группы количество таких гипоксических эпизодов, потребовавших досрочного прекращения процедуры, резко возросло (436 эпизодов респираторного угнетения (43,6 %)). Количество вынужденных переводов на ИВЛ составило 168 случаев (16,8 %)). Вероятно, это связано с изменением бронхиального секрета по количеству и качеству после первой санации. Крайне вязкий бронхиальный секрет в процессе лаважа удаляется лишь частично. Кроме этого происходит частичное «размывание» секрета. Вязкость его уменьшается и в результате респираторной подвижности бронхов секрет уже может из мелких периферийных бронхов выходить в более крупные бронхиальные бассейны. Вместе с тем, структура секрета ещё не настолько изменена для восстановления самостоятельного эффективного откашливания. Таким образом, относительно крупные бронхиальные бассейны оказывались блокированными, что способствовало временному нарастанию гипоксии.

Забегая вперёд, можно сказать, что этот механизм работает универсально, чем и объясняется более тяжёлое проведение повторной ФБС во всех группах клинического наблюдения.

Трансназальная подача кислорода (II группа) достоверно снижала количество эпизодов респираторного угнетения, требовавших срочного прекращения ФБС по сравнению с результатами ФБС среди пациентов I группы, что связано, по нашему мнению, с частичным восстановлением кислородных резервов организма во время проведения ФБС. Вместе с тем трансназальная подача кислорода далеко не всегда эффективно возмещает кислородные потери. В 128 случаях при первичной ФБС (12,8 %) и в 167 – при повторной (16,7 %) случаев нарастание гипоксии потребовало прекратить ФБС, но удалось полностью избежать случаев перевода пациентов на ИВЛ после бронхологического вмешательства.

Проведение ФБС на фоне комбинированной (трансназальной + эндобронхиальной) подачи кислорода (III группа) позволило достоверно снизить число эпизодов бронхоскопического респираторного угнетения, требующих немедленного прекращения ФБС до 2,1 % при первичной ФБС (в 21 случае проведения ФБС) и до 2,7 % при повторной ФБС (27 случаев) по сравнению со II группой клинического наблюдения. Полностью отсутствовали эпизоды респираторного угнетения, требовавшие перевода пациентов на ИВЛ. Следует сказать, что достоверного повышения эпизодов респираторного угнетения при проведении повторной ФБС не произошло. Всё это говорит о достаточно эффективном восполнении кислородных резервов. Вместе с тем использование этого вида респираторной протекции связано с определёнными трудностями.

Для комбинированной подачи кислорода необходимо использовать два гнезда кислородной подводки. Кроме того, подача кислорода через биопсийный канал бронхоскопа возможна лишь при временном отключении вакуумного контура, необходимого для аспирации бронхиального содержимого. Поэтому эндобронхиальная подача в данной ситуации носит прерывистый характер; то же самое можно сказать и об аспирации бронхиального содержимого. Это, безусловно, снижает эффективность

лаважа во время каждой ФБС, поскольку конечное время её проведения более или менее ограничено. Такая ситуация вынуждает использовать бóльшее количество санационных ФБС на курс лечения, что может затягивать выздоровление (или достижение ремиссии).

Использование бронхологического варианта невозвратной масочной системы (IV группа) позволило достоверно снизить количество эпизодов значительного респираторного угнетения во время проведения ФБС по сравнению с III группой (эпизодов досрочного прекращения ФБС из-за респираторного угнетения, в т.ч. и с переводом на ИВЛ не отмечалось).

Кроме того, и в техническом плане использование бронхологического варианта невозвратной масочной системы представляется значительно более удобным. Для проведения ФБС с привлечением этого варианта респираторной протекции требуется только одно гнездо центральной кислородной проводки. Это связано с достаточно высоким потенциалом насыщения кислородом воздушной смеси, который обеспечивает невозвратная масочная система с мешком-резервуаром. Кроме того, использование этого варианта респираторной протекции обеспечивает непрерывность, как кислородной подачи, так и аспирации трахеобронхиального содержимого.

Повышение эффективности респираторной протекции ФБС от трансназальной подачи до бронхологического варианта позволило значительно нивелировать разницу в количестве осложнений после первичной и после повторной (второй по счёту) ФБС внутри каждой группы. По нашему мнению, это произошло потому, что именно адекватное оперативное восполнение кислородных резервов стирает отрицательные эффекты, связанные с временно нарастающей бронхообструкцией после первичной ФБС.

Анализ респираторных осложнений ФБС внутри каждой группы показал отсутствие влияния на их частоту нозологической принадлежности пациентов. Видимо, на определённом этапе развития выраженного бронхообструктивного синдрома, с избыточным количеством бронхиального секрета он протекает более-менее однотипно, вне зависимости от причин, которые его вызвали. В этой ситуации на частоту осложнений будет влиять только выбор варианта респираторной протекции.

Вывод

Среди способов респираторной протекции ФБС на основе самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью наиболее предпочтительно использование бронхологического варианта невозвратной масочной системы.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Сердечно-сосудистые осложнения при фибробронхоскопии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http: // www.rmj.ru/articles_2038.htm (дата обращения: 11.11.2010).

2. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. – М.: Медицина, 1982. – 399 с.

3. Патент РФ на изобретение №2373831, 21.12.2007.

4. Патент РФ на изобретение №2226980, 24.09.2002.

5. Патент РФ на полезную модель№36982, 11.11.2003.

6. Патент РФ на полезную модель №33853, 5.05.2003.

7. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии (пер. с англ.). – М.: Медицина, 1994. – 237 с.

Рецензенты:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», главный пульмонолог МЗ СР Республики Татарстан;

Ганцева Халида Ханафиевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа.

POSTBRONCHOSCOPIC RESPIRATORY DEPRESSION: EFFECTIVENES OF DIFFERENT VARIANTS OF RESPIRATORY PROTECTION

Shteiner M.L.

Samara State Medical University, Samara,
e-mail: ishte@mail.ru

This *study* was designed to examine the frequency of respiratory complication of bronchoscopy at different ways of respiratory protection. Fiberoptic bronchoscopy was carried out in a traditional way, with transnasal oxygen supply, with a combined respiratory protection (transnasal and endobronchial), with a bronchoscopy variant of irrecoverable mask system. The bronchoscopy variant of irrecoverable mask system *has* been *proven* to be the *most effective* and convenient metod for respiratory protection

Keywords: fiberoptic bronchoscopy, respiratory failure, postbronchoscopic respiratory depression, respiratory protection

УДК 663.12

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА АДАПТАЦИИ ДРОЖЖЕЙ YARROWIA LIPOLYTICA К ЩЕЛОЧНОМУ СТРЕССУ

[1,2,3]Гусева М.А., [3]Эпова Е.Ю., [1,3]Осипенкова О.В., [4]Елагина Е.М., [1,2,3]Шевелев А.Б.

[1]ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных», Казань, e-mail: marina.rom@mail.ru;

[2]Учреждение РАМН «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН», Московская обл.;

[3]ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», Москва;

[4] ГОУ ВПО «Смоленский государственный университет», Смоленск

С использованием репортёрных конструкций на основе гена бета-галактозидазы установлено, что адаптация дрожжей Yarrowia lipolytica к росту при щелочных значениях pH внешней среды вне зависимости от используемого клеткой источника энергии сопровождается повышенной экспрессией гена митохондриального фермента – альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, но не влияет на экспрессию гена Na-зависимой АТФазы внешней мембраны. На этом основании высказано предположение о существенной роли митохондрий в способности Y. lipolytica к росту на средах с высокими значениями pH, не свойственной другим видам дрожжей-аскомицетов.

Ключевые слова: дрожжи, митохондрии, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа, АТФаза, Na, бета-галактозидаза, транскрипционный репортер, Yarrowia lipolytica

В последнее десятилетие вид дрожжей-аскомицетов *Yarrrowia lipolytica* (*Candida lipolytica*, *Saccharomycopsis lipolytica*) рассматривается в качестве перспективного объекта биотехнологии, на основе которого создаются продуценты рекомбинантных белков (липазы, фитазы) и низкомолекулярных метаболитов (сукцинат) [3]. Важной для биотехнологического применения особенностью *Y. lipolytica* является способность с высокой скоростью утилизировать экономически доступные субстраты самого разнообразного состава (нефтяные парафины, грубые гидролизаты биомассы, промышленные стоки), накапливая при этом большое количество биомассы. Кроме того, *Y. lipolytica* обладает способностью к высокоэффективной секреции белков во внешнюю среду (до 10 г/л), что значительно превышает возможности пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и приближается к секреторному потенциалу метилотрофных дрожжей родов *Pichia* и *Hansenula* [3]. Однако наиболее яркой чертой этого вида является уникальная для дрожжей способность не только выдерживать щелочной стресс, но и эффективно расти на средах со щелочными значениями pH – вплоть до 10,5 [7]. *Y. lipolytica* свойственна также высокая галотолерантность [7]. Традиционно механизмы адаптации *Y. lipolytica* изучалась на уровне глобальных регуляторов транскрипции (белки Rim101 и Rim9) [2, 8]. Выдвинута также гипотеза о том, что эффективная адаптация *Y. lipolytica* к щелочным условиям среды обусловлена ее способностью замещать систему протон-зависимого симпорта метаболитов через плазматическую на аналогичную Na^+-зависимую систему. Эти выводы основаны на исследованиях регуляторных белков, однако до настоящего времени они не подтверждены прямыми

данными об изменении содержания наиболее массовых белков в клетках *Y. lipolytica* при изменении pH внешней среды [7].

Охарактеризована комплексная регуляция экспрессии ENA1 в условиях солевого стресса. Наличие глюкозы в среде репрессирует экспрессию ENA1 по механизму, включающему Snf-киназу и репрессорный комплекс Mig1-Ssn6-Tup1, который связывается с MIG-элементом, расположенным в позиции -534/-544 в ENA1-промоторе [6]. Помимо снятия репрессорного комплекса, индукция ENA1 высокими концентрациями солей включает, как минимум, три различных пути. Активация HOG-пути в ответ на высокую осмолярность идет через фосфорилирование и активацию Hog-1-зависимой митоген-активируемой киназы, которая мигрирует в ядро и фосфорилирует репрессор Sko1 [9]. Фосфорилирование Sko1 предотвращает его связывание с cAMP–чувствительным элементом промотора, расположенным в позициях -502/-509. Активация промотора ENA1 высокой концентрацией солей обусловлена также функционированием кальциневринового пути (9-15). Активация кальциневрина усиливает транскрипцию ENA1 через дефосфорилирование и активацию Crz1/Tcn1/Hal8 транскрипционного фактора [6], который связывает специфические последовательности ДНК (элементы кальциневрин-зависимого ответа). В случае промотора ENA1имеются два таких элемента в позициях -813/-821 и -719/-727, причем ближний к старту транскрипции элемент более важен для транскрипционного ответа на солевой стресс [5]. Наконец, доказана роль TOR-пути в регуляции экспрессии ENA1. В этом случае солевой стресс ингибирует TOR-путь, вследствие чего транскрипционные факторы Gln3 и Gat1 перестают задерживаться в цитоплазме, а быстрее переходят в ядро, где активируют промотор ENA1, предположительно, связываясь с различными GATA-последовательностями [5].

Ранее методом протемного анализа мы показали, что одним из наиболее массовых белков, накапливающихся в клетках *Y. lipolytica* при росте в щелочных условиях среды, является митохондриальный фермент цикла Кребса α-кетоглутаратдегидрогеназа [1].

Целью настоящей работы было сравнительное изучение изменений уровня экспрессии гена α-кетоглутаратдегидрогеназы *Y. lipolytica* при росте на средах с pH 5,0 и 8,5. С целью выявления степени универсальности клеточного ответа именно по отношению к pH проводилось варьирование состава среды по солевому составу и набору усвояемых органических веществ. Для облегчения решения поставленной задачи была создана и введена в геном *Y. lipolytica* репортёрная конструкция на основе гена *lacZ* с промотором гена KGDH. Для сравнения были получены и охарактеризованы аналогичные конструкции без промотора и с промоторами гена Na-зависимой АТФазы ENA1 и синтетического производного промотора гена щелочной протеазы HP4d.

Материалы и методы исследования

В работе использован штамм *Y. lipolytica* PO1f (MatA, leu2-270, ura3-302, xpr2-322, axp-2), полученный из коллекции типовых штаммов CIRM-Levures (Франция), где он депонирован под номером CLIB-724. Фенотипическими проявлениями имеющихся в штамме мутаций (отличающих его от дикого типа) является неспособность расти на средах, не содержащих лейцина и урацила, а также способность утилизировать сахарозу.

Поддержание штаммов и отбор трансформантов проводили на синтетической агаризованной среде YNB следующего состава (г/л): $MgSO_4$, – 0,5, $(NH_4)_2SO_4$ – 0,3, KH_2PO_4- 2, K_2HPO_4 – 0,5, NaCl – 0,1, $CaCl_2$- 0,05, глюкоза – 20, агар – 20, KOH или H_2SO_4 – по показаниям pH-метра, 2,5M Tris-сукцинат (pH 8,5 или 4,5) – 50 мМ. В среде присутствовали также добавки. Микроэлементов (мг/мл): KI – 0,2; $CuSO_4 \times 5H_2O$ – 0,08; $MnSO_4$ 0,08; $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ – 0,4; $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ – 0,4; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0,08; H_3BO_3 –1; витаминов (мг/мл): биотин – 0,00002; фолиевая кис-

лота – 0,02; пантотенат кальция – 0.6; инозит – 3; никотиновая кислота – 0,6; парааминобензойная кислота – 0,3; пиридоксин-HCl – 0,6; рибофлавин – 0,3; тиамин-HCl – 0,15.; аминокислот и нуклеотидов (мкг/мл): лейцин – 60, урацил – 40. Клетки выращивали в течение 20–30 часов при +28 °C.

Физиологические эксперименты по определению β-галактозидазной активности рекомбинантных штаммов проводили на жидких средах следующего состава (pH доводили внесением 1 M H_2SO_4 или 1 M KOH до 5.0 и 8.5):

Среда I – YNB с 1% глицерином;

Среда II – YNB с 1% глицерином + 0,5 M NaCl;

Среда III – YNB с 2% глюкозой и 2% протеозным пептоном (Merck);

Среда IV – 2% глюкозы и 2% пептона без добавления солей;

Среда V – YNB, разбавленная в 2 раза, с 2% глюкозы и 2% пептон;

Среда VI – 2% глюкозы, 1% дрожжевого экстракта (Panreac) и 2% пептон.

Инокулят для проведения основного физиологического эксперимента получали на «Среде III» культивированием клеток в течение 24 часов, причем для каждого эксперимента готовили два варианта среды – с pH 5,0 и 8,5. Во всех случаях pH среды, используемой для основного физиологического эксперимента, совпадал с pH 5,0 среды, на которой получали инокулят. Для проведения основного физиологического эксперимента свежую среду в объеме 5 мл засевали с начальной плотностью инокулята 10^3 КОЕ/мл, после чего выращивали в течение 36 часов при +28 °C при интенсивной аэрации.

Получение интегративных репотёрных генетических конструкций на основе гена lacZ

Для клонирования гена *lac*Z из генома *E. coli* C600 с помощью ПЦР были использованы праймеры Lac-for1 (SalI) GG**GTCGAC**ACCATGATTACGGATTCACTGиLac-rev1 (HindIII) GG**AAGCTT**ATTTTTGACACCA GACCAACTG. Полученный продукт размером 3100 п.н. по сайтам SalI-HindIII клонировали в вектор pQE30 (Qiagen). После этого в состав конструкции по сайтам XhoI-EcoRI был введен маркер прототрофности URA3 из *Y. lipolytica*. Полученная конструкция pQE30-LacZ служила для встраивания тестируемых промоторов ENA, KGDH и HP4d, а также была введена в состав *Y. lipolytica* штамма Po1f для получения контрольного штамма, использованного в физиологических экспериментах.

Промотор гена альфа-кетоглутаратдегидрогеназы KGDH клонировали с помощью ПЦР на матрице геномной ДНК *Y. lipolytica* штамма Po1f с праймерами KGDH1 (XbaI) ACC**TCTAGA**TGGC TTATTTGCAACCGAAC и KGDH2 (BamHI) GG**GGATCC**GTGGTTGGTGAT GTCAGAAG. Продукт ПЦР размером 772 п.н. клонировали в вектор pUK-tg131 по сайтам XbaI-BamHI. Из промежуточной конструкции промотор вырезали по сайтам EcoRI-BamHI и клонировали в вектор pQE30-URA3, из которого затем получали репортёрную конструкцию pQE-KGDH-LacZ.

Промотор гена Na-зависимой АТФазы ENA1 получен с помощью ПЦР на матрице геномной ДНК *Y. lipolytica* штамма Po1f с праймерами ENA1 (EcoRI) GG**GA ATTC**AATTCAATTAAATTAA и ENA2 (BamHI) GA**GGATCC**ATTTTTCTCAGA CATGTTTT. Продукт ПЦР размером 758 п.н. клонировали в вектор pQE30-LacZ, получив в результате репортёрную конструкцию pQE-ENA-LacZ.

Промотор HP4d, синтезированный согласно работе [8], был любезно предоставлен Т.В. Юзбашевым и И.А. Лаптевым в составе вектора pUC19-HP4d. Его переносили по сайтам в виде фрагмента длиной 585 п.н. в вектор pQE30-LacZ, получив в результате репортёрную конструкцию pQE- HP4d-LacZ.

Определение активности b-галактозидазы

Для определения активности LacZ в клетках рекомбинантных штаммов *Y. lipolytica* немедленно по окончании ферментации их осаждали центрифугированием на настольной центрифуге в течение 1 мин при 8000 об./мин из объема 1.5 мл. Супернатант удаляли, а к осадку клеток добавляли 1 мл буфера состава Трис-HCl 50 мМ, pH 8,5, ЭДТА 10 мМ. Клеточную суспензию охлаждали на льду до 0° и обрабатывали ультразвуком на приборе SoniPrep150 три раза по 2 минуты. Оставшийся нерастворимый осадок отделяли центрифугированием на настольной центрифуге в течение 10 мин при 12000 об./мин. В супернатанте определяли общий белок по модифицированному методу Лоури с бицинхониновым реагентом [Redinbaugh M.G., 1986].

Для определения активности из осветлённого клеточного лизата отбирали объем, содержащий 10 мкг общего белка, и вносили в лунку 96-луночного иммунологического планшета Nunc (LowSorp), содержащую 100 мкл субстратной смеси (0,3% X-gal (MBI Fermentas), свежеприготовленного на буфере Трис-HCl 25 мМ, pH 8.5. Реакцию проводили в течение 1 часа при 37 °C и останавливали добавлением 10 мкл концентрированного формалина. Колориметрическое измерение проводили с помощью планшетного иммунохимического ридера Dynatech при длине волны 595 нм. Каждое определение выполнялось в трех-пяти повторностях, что позволяло определить стандартное отклонение. Единицу β-галактозидазной активности определяли как количество фермента, вызывающего увеличение поглощения при 595 нм на 1 КОЕ в сутки в после инкубации с субстратом в течение 1-5 часов при 37 °C.

Результаты и их обсуждение

Для изучения активности промоторов генов ENA и KGDH мы разработали репортерную систему на основе β-галактозидазы *E. coli*. Преимущество репортерной конструкции с геном *lacZ* заключается в возможности использования общедоступных и высокочувствительных хромофорных субстратов X-gal и о-фенолгалактозид. β-галактозидаза обладает высокой устойчивостью в клетках различных организмов, что позволяет избежать влияния на результаты измерения протеолитической деградации, которая, в свою очередь, проявляет высокую физиологическую вариативность. Использование удобного для измерения репортерного фермента позволяет исследовать значительное число экспериментальных точек в каждой серии, что создает возможность изучать работу промоторов в широком диапазоне значений pH среды, детально характеризовать их чувствительность к изменению количественного и качественного состава среды по таким параметрам, как доступность пептидов, сахаров, солей. Карты полученных конструкций представлены на рис. 1.

Конструкции pQE-KGDH-LacZ, pQE-ENA-LacZ и pQE-hp4d-LacZ использовались для введения в геном модельного штамма *Y. lipolytica* Po1f, несущего маркер ауксотрофности Ura3. Подобно своим генетическим предшественникам, штамм Po1f обладает высокой способностью к росту при щелочных значениях pH среды. Конструкции не способны к автономной репликации в клетках *Y. lipolytica* и приобретают способность к стабильному наследованию в них только в результате интеграции в хромосому путем гомологичной рекомбинации. При этом ожидается два варианта геномной локализации – по геномному локусу URA 3 и по локусу, служившему источником исследуемого промотора ENA или KGDH (рис. 2).

В случае локализации конструкции по локусу ENA, возникает такая комбинация генов, в которой ген Na-зависимой АТРазы находится под влиянием клонированного промотора, усеченного на расстоянии 758 п.н. от старта трансляции. При наличии регуляторных сайтов выше указанного адреса в геноме *Y. lipolytica*, в этом случае

профиль регуляции промотора окажется изменен, что может сказаться на синтезе Na-зависимой АТРазы, и поставить под вопрос сам факт выживания дрожжей на щелочных значениях pH внешней среды.

Для изучения значимости этого эффекта конструкции pQE-KGDH-LacZ и pQE-ENA-LacZ в момент введения в геном *Y. lipolytica* линеаризовались по двум различным сайтам, что стимулировало интеграцию конструкций в различные сайты. В случае сайта PstI, расположенного в гене URA3, ожидалась преимущественная интеграция конструкций в локус URA3, а при линеаризации по сайту EcoRI, расположенного на фланге исследуемых промоторов – в сайты KGDH и ENA1, соответственно. Необходимо отметить, что штаммы, полученные при использовании различных схем интеграции, имели одинаковую жизнеспособность и скорость роста, хотя частота образования колоний трансформантов в случае использования для линеаризации сайта PstI в 10-20 раз превышала аналогичный показатель для плазмид pQE-KGDH-LacZ и pQE-ENA-LacZ, линеаризованных по сайту EcoRI (данные не приведены). В случае конструкций pQE-hp4d-LacZ и pQE-LacZ линеаризацию проводили только по сайту PstI, поскольку в их составе не имелось сайтов, пригодных для интеграции в геном *Y. lipolytica* помимо URA3. Рекомбинантные клоны на основе штамма PO1f с введенными репортёрными конструкциями отбирали с помощью троекратного пассирования на минимальной среде, не содержащей урацила, после чего переносили на полноценную питательную среду.

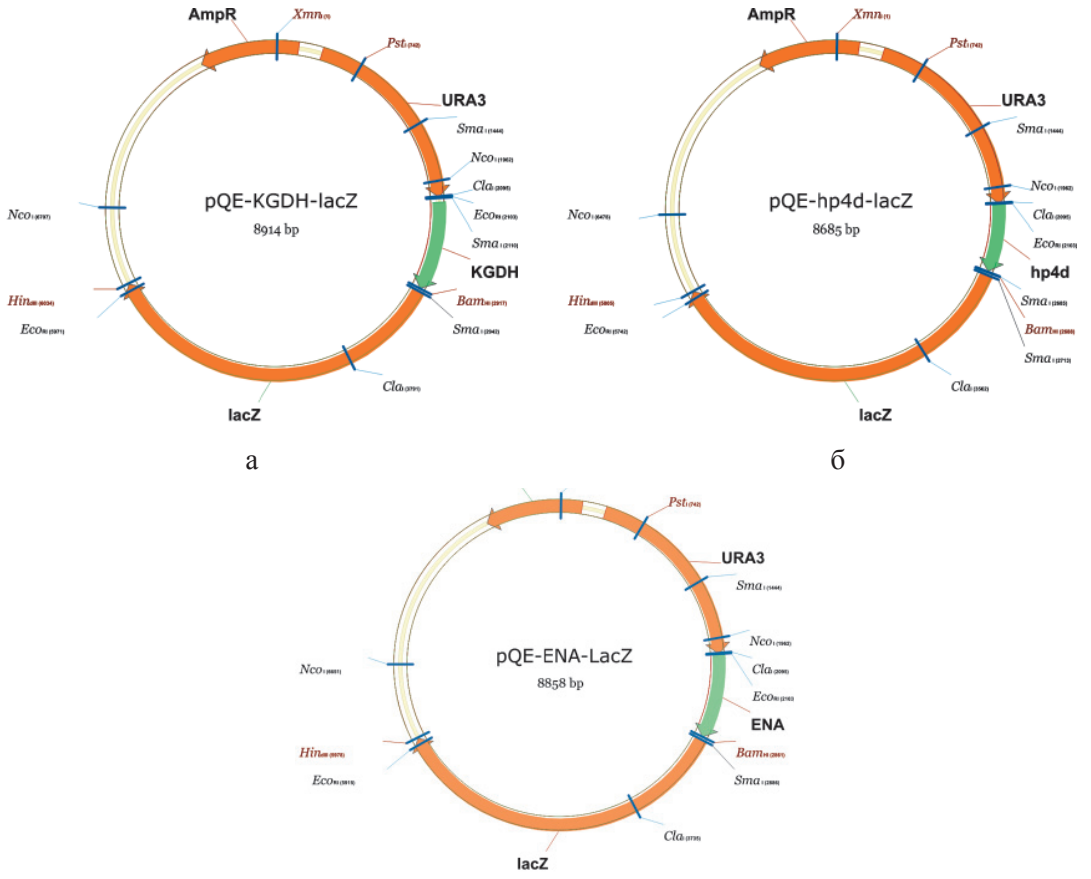
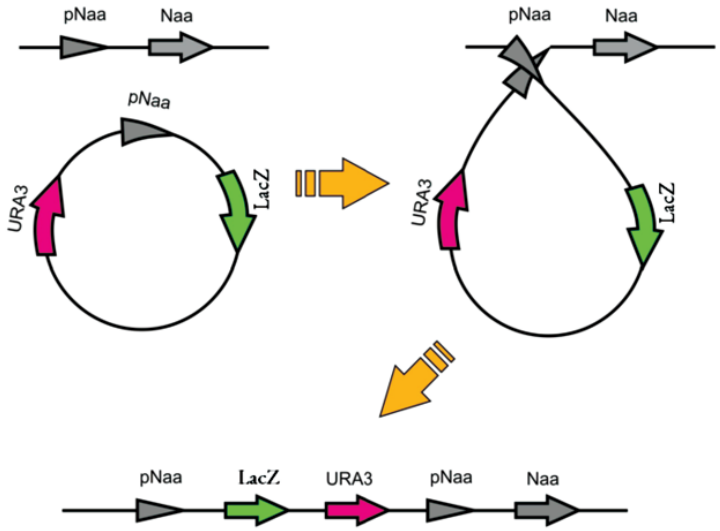


Рис. 1. Карты репортёрных интегративных конструкций на основе гена lacZ для тестирования активности pH-индуцибельных промоторов ENA, KGDH и HP4d в клетках Y. lipolytica

1) по эндогенному промотору Na АТФазы:



2) по фрагменту хромосомного гена URA3:

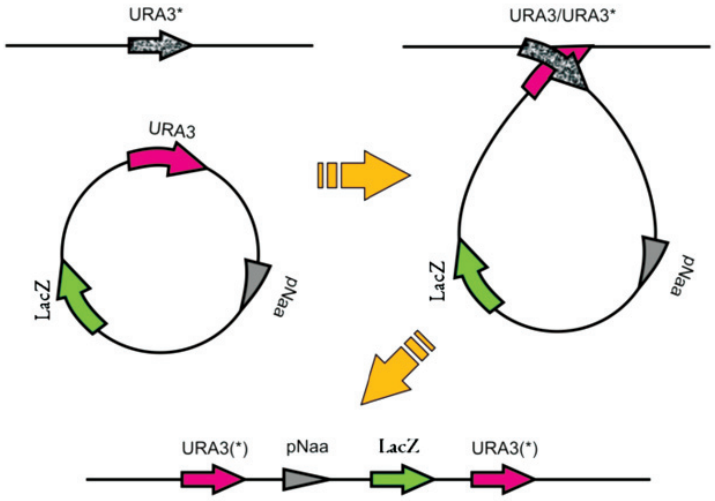


Рис. 2. Возможные варианты интеграции конструкций в геном Y. lipolytica в результате гомологичной рекомбинации

Полученные трансформанты (5 независимых клонов для каждого генотипа) высевали на полноценную жидкую среду III (см. «Материалы и методы») для получения инокулята. После этого проводили физиологический эксперимент, как описано в разделе «Материалы и методы». Активность LacZ определяли с использованием хромогенного субстрата X-gal, нормируя ее на содержание общего белка в клеточном лизате, что позволяло получать достоверные результаты вне зависимости от эффективности дезынтеграции клеточной культуры. Каждое измерение проводили в иммунологических планшетах в трех повторностях, определяя стандартную ошибку измерения. pH среды, в которой проводилась ферментативная реакция, указан в заголовках столбцов. Результаты измерений представлены на рис. 3.

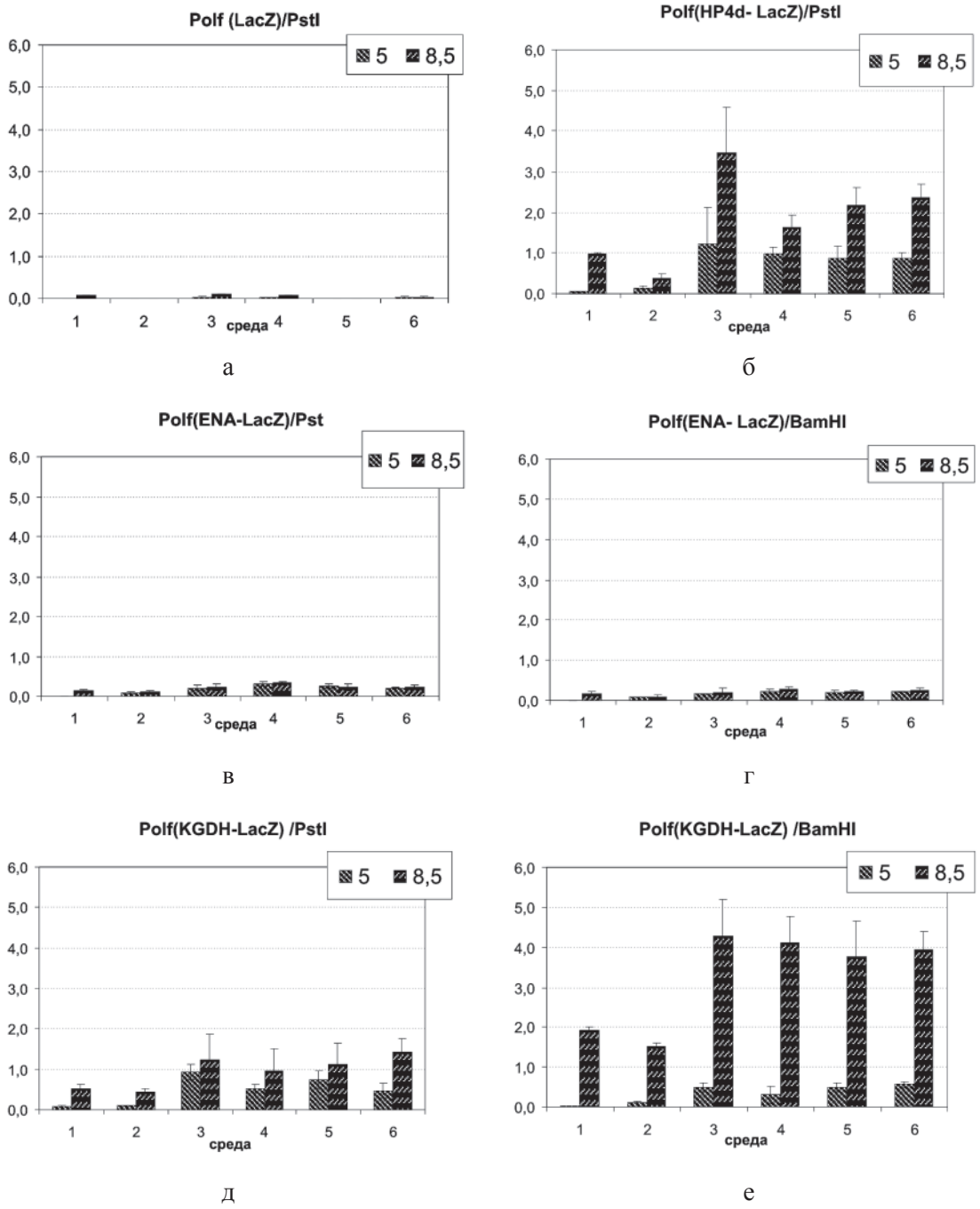


Рис. 3. Уровень активности β-галактозидазы в лизатах рекомбинантных штаммов Y. lipolytica, выращенных на средах различного состава и pH (в единицах активности на мг общего белка лизата):

Среда I – YNB с 1% глицерином;
Среда II – YNB с 1% глицерином + 1 M NaCl;
Среда III – YNB с 2% глюкозой и 2% протеозным пептоном (Merck);
Среда IV – 2% глюкозы и 2% пептона без добавления солей;
Среда V – YNB, разбавленная в 2 раза, с 2% глюкозы и 2% пептон;
Среда VI – 2% глюкозы, 1 % дрожжевого экстракта (Panreac) и 2% пептон

На основании проведенных экспериментов сделаны следующие выводы:

1. В экспериментах по определению активности β-галактозидазы по хромогенному субстрату мы использовали 96-луночные иммунологические планшеты, что снизило точность выполнения измерений на уровне оптического сигнала по сравнению с кюветами. Однако благодаря высокой скорости постановки анализа этот метод позволил выполнять большое количество повторностей измерения, в том числе, с использованием нескольких независимо полученных и культивировавшихся изогенных клонов. С учётом высокой величины разброса физиологических характеристик роста культуры по сравнению с погрешностью работы оптических приборов, этот подход представляется нам наиболее адекватным для получения достоверных результатов. При сопоставлении данных по величине репортерного сигнала отрицательного контроля pQE-LacZ (рис. 3а) и положительного контроля pQE-HP4d-LacZ (рис. 3б) можно сделать вывод об отсутствии в предложенной нами репортёрной системе факторов фона, существенно влияющих на выводы из эксперимента. Активность промотора HP4d, как и ожидалось, оказывается максимальной при оптимальных для роста *Y. lipolytica* условиях среды (III). При росте на средах с недостатком органических или минеральных компонентов (IV, V, VI) или при избытке соли (II) уровень репортерного сигнала оказывается несколько сниженным. Это обстоятельство может быть обусловлено как частичной репрессией промотора HP4d, так и худшими условиями для трансляции, фолдинга и сохранности LacZ в клетке на уровне метаболизма белка. В то же время, необходимо отметить наличие достоверно измеряемого, хотя и низкого по сравнению с положительным контролем, уровня сигнала в штамме, несущем беспромоторную конструкцию pQE-LacZ, особенно, при культивировании на полноценных средах. Активность β-галактозидазы, определенная в осветленных клеточных лизатах после хранения в течение 1 суток, достоверно не отличалась от активности свежеприготовленных лизатов. Это свидетельствует об устойчивости β-галактозидазы в отношении протеолитической деградации со стороны протеаз *Y. lipolytica,* несмотря на отсутствие в препаратах ингибиторов протеаз. Это наблюдение косвенно свидетельствует о высокой стабильности β-галактозидазы и *in vivo* в цитоплазме дрожжевых клеток, что имеет существенное значение при проведении экспериментов по изучению активности промоторов в репортёрных системах на основе LacZ в зависимости от стадии роста дрожжевой культуры.

2. При исследовании конструкций на основе промотора ENA1 вне зависимости от сайта интеграции в геном *Y. lipolytica* (рис. 3в и 3г) можно сделать вывод о том, что индукция синтеза Na-зависимой АТ-Фазы в клетках *Y. lipolytica* в ответ на защелачивание среды культивирования происходит лишь при росте на синтетической среде с глицерином и сукцинатом в качестве источников энергии и углерода, но не на полноценных средах с глюкозой и пептоном (среды III-VI). Этот вывод противоречит мнению авторов работ [2, 5-8], предположивших, что повышение активности Na-зависимой АТФазы является универсальной молекулярной основой адаптации *Y. lipolytica* к щелочным условиям среды, отличающим ее от других видов дрожжей-аскомицетов. Более того, при росте на среде с высоким содержанием NaCl (среда II) активность промотора ENA1 супрессируется, а не активируется повышением pH. В совокупности эти наблюдения позволяют предположить, что гипотеза о функциональной замене в условиях роста *Y. lipolytica* на щелочных средах протон-зависимого симпорта метаболитов на Na-зависимый [2, 6] описывает поведение дрожжей лишь на средах с определенным составом питательных компонентов. Таким образом, она не может рассматриваться в качестве основного механизма уникальной способности *Y. lipolytica* к росту в условиях щелочного стресса.

3. С использованием конструкции pQE-KGDH-LacZ (рис. 3е) впервые показана высокая pH-индуцибельность промотора гена α-кетоглутаратдегидрогеназы *Y. lipolytica*. Показано, что при культивировании дрожжей на богатых средах этот промотор в 1,5 раза превосходит по силе и в 10-15 раз по коэффициенту pH-зависимой индукции наиболее эффективный из известных на сегодня промоторов HP4d. В отличие от промотора ENA, промотор KGDH подвергается транскрипционной активации на средах с высоким pH вне зависимости от состава питательных компонентов. Таким образом, можно предположить, что изменение состава ферментов и других белков в матриксе митохондрий (примером которых является α-кетоглутаратдегидрогеназа) служит одним из центральных пунктов регуляции клеточного метаболизма *Y. lipolytica*, позволяющего этому виду успешно расти при щелочных условиях среды в отличие от других видов дрожжей-аскомицетов.

4. При сопоставлении транскрипционной активности конструкции pQE-KGDH-LacZ, интегрированной в геном *Y. lipolytica* по локусу URA3 (рис. 3д) и по локусу KGDH (рис. 3е), можно сделать вывод о том, что эффективность и pH-индуцибельность промотора α-кетоглутаратдегидрогеназы зависит от его локализации в геноме. В первом случае активность промотора при росте на щелочных средах оказывается низкой по сравнению со вторым. При росте на кислых средах, напротив, конструкция pQE-KGDH-LacZ, интегрированная в локус URA3, транскрибируется активнее, чем та же конструкция, интегрированная в локус KGDH – уровень транскрипционной репрессии в непермиссивных условиях оказывается низким. Особенно ярко низкая pH-индуцибельность конструкции pQE-KGDH-LacZ, интегрированной в локус URA3, проявляется на полноценных питательных средах (III-VI). При культивировании на синтетических средах с сукцинатом и глицерином в качестве источника энергии (I и II) конструкция, pQE-KGDH-LacZ, интегрированная в локус URA3, все же проявляет высокую pH-индуцибельность. В сумме, это позволяет предположить существование в клетке двух уровней регуляции промотора KGDH, которые можно условно обозначить как «ближний» и «дальний». Ближний уровень регуляции, вероятно, связан с активностью известных транскрипционных факторов ответа на щелочной стресс – Rim101, Nrg, Mig, кальциневрина и других. Он проявляется при щелочной индукции промотора KGDH, интегрированного в локус URA3, при росте дрожжей на минимальных средах I и II, но подавляется верхним уровнем регуляции при росте той же культуры на полноценных средах III-VI. При интеграции конструкции pQE-KGDH-LacZ в геномный локус KGDH наряду с ближним задействуется активирующая составляющая дальнего уровня регуляции, связанного с активностью дистальных по отношению к регулируемому гену хромосомных элементов. Этот уровень, по-видимому, является ответственным за подавление активности промотора KGDH, находящегося в собственном геномном локусе, при росте на кислых средах вне зависимости от их состава. В случае переноса в щелочные условия он синергично с ближним уровнем обеспечивает мощную индукцию промотора, в результате чего активность промотора KGDH, интегрированного в локус KGDH, превышает уровень активности такого мощного синтетического промотора, как HP4d.

Список литературы

1. Гусева М.А.. Изучение механизмов адаптации дрожжей *Yarrowia lipolytica* к росту при щелочных условиях методами протеомики / М.А. Гусева, Е.Ю. Эпова, Л.И. Ковалев, А.Б. Шевелев // Прикл. биох. микробиол. – 2010. – Т. 46, №3. – С. 336–341.

2. Alepuz P.M., Cunningham K.W., Estruch F. Glucose repression affects ion homeostasis in yeast through the regulation of the stress-activated ENA1 gene / P.M. Alepuz, K.W. Cunningham, F. Estruch // Mol. Microbiol. – 1997. – Vol. 26, №.1. – P. 91–98.

3. Madzak C. Heterologous protein expression and secretion in the non-conventional yeast *Yarrowia lipolytica*: a review / C. Madzak, C.

Gaillardin, J.M. Beckerich // J. Biotechnol. – 2004. – Vol. 109, №. 1-2. – P. 63–81.

4. Madzak C. Strong hybrid promoters and integrative expression/secretion vectors for quasi-constitutive expression of heterologous proteins in the yeast *Yarrowia lipolytica* / C. Madzak, B. Tréton, S. Blanchin-Roland // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 207–216.

5. Mendizabal I. Promoter sequences regulated by the calcineurin-activated transcription factor Crz1 in the yeast ENA1 gene / I. Mendizabal, A. Pascual-Ahuir, R. Serrano, I.F. de Larrinoa // Mol. Genet. Genomics. – 2001. – Vol. 265. – P. 801–811.

6. Mendoza I. Activated Calcineurin Confers High Tolerance to Ion Stress and Alters the Budding Pattern and Cell Morphology of Yeast Cells / I. Mendoza, F.J. Quintero, R.A. Bressan, P.M. Hasegawa, J.M. Pardo // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 23061–23067.

7. Posas F. The PPZ Protein Phosphatases Are Important Determinants of Salt Tolerance in Yeast Cells / F. Posas, M. Camps, and J. Arino // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 13036–13041.

8. Proft M. Repressors and Upstream Repressing Sequences of the Stress-Regulated ENA1 Gene in *Saccharomyces cerevisiae*: bZIP Protein Sko1p Confers HOG-Dependent Osmotic Regulation / M. Proft, R. Serrano // Mol. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 19, № 1. – P. 537–546.

Рецензенты:

Ляпустин Виктор Николаевич, д.б.н., с.н.с., в.н.с. лаборатории молекулярной биологии, ИПВЭ им.М.П. Чумакова РАМН;

Фаизов Тагир Хадиевич, д.б.н., зав. лабораторией молекулярно - генетического анализа ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиологической безопасности животных» Казань.

MOLECULAR MECHANISM OF ALKALINE STRESS ADAPTATION IN YEAST *YARROWIA LIPOLYTICA*

[1,2,3]Guseva M.A., [3]Epova E.Yu., [1,3]Osipenkova O.V., [4]Elagina E.M., [1,2,3]Shevelev A.B.

[1]Federal Center for Toxicological and Radiation Safety of Animals, Kazan;
[2]Institute of poliomyelitis and virus encephalitis by M.P. Chumakov of RAMS, Moscow;
[3]Moscow state academy of veterinary medicine and biotechnology by K.I. Skryabin, Moscow;
[4]Smolensk state university, Smolensk,
e-mail: marina.rom@mail.ru;

Using transcriptional reporter constructs with beta-galactosidase, adaptation of yeast Yarrowia lipolytica to alkaline pH of the culture medium was found to be accompanied with super-expression of oxoisovaleratedehydrogenase gene (mitochondrial enzyme) but not with Na-dependent ATPase (key plasma membrane protein). This effect did not depend on energy source used with the yeast culture. Taken together, these observations allowed us to speculate about key role of mitochondria in Y. lipolytica unique ability to growth at alkaline media, not found in other ascomycetes yeast.

Keywords: yeast, mitochondria, oxoisovaleratedehydrogenase, ATPase, Na, beta-galactosidase, transcriptional reporter, Yarrowia lipolytica

УДК 574.64

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ *DAPHNIA MAGNA* ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ПЕСТИЦИДОВ

Кулагина К.В.

ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: puankare1@yandex.ru

Проведено исследование зависимости частоты сердечных сокращений модельного тест-объекта водной токсикологии *Daphnia magna* от концентрации современных микробиологических пестицидов. Обнаруженная зависимость позволяет расчетным способом определять характер биоцидного действия пестицидов препаративной формы на сердечную деятельность, что может быть использовано для создания автоматизированной тест-системы контроля качества воды, основанной на оптическом методе регистрации частоты биоритмов водных организмов.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, микробиологические пестициды, *Daphnia magna*

Введение. Методология определения токсикометрических характеристик пестицидов длительна по времени и представляет собой трудоемкий процесс [3, 4]. В связи с этим актуальным становится совершенствование существующих на сегодняшний день биотестовых методов до методов измерительного уровня, используя при этом в качестве чувствительных элементов биологические объекты [6]. Данная система применима для оценки биологической активности и токсичности пестицидов. Ключевая роль при этом отводится поиску оптимального физиологического параметра тест-объекта, который позволял бы в короткие сроки прогнозировать воздействие химических веществ на живые организмы [1, 2]. В связи с этим целью исследования явилось обоснование выбора биопараметра частоты сердечных сокращений как наиболее оптимального и показательного для оценки действия химических веществ с помощью классического объекта водной токсикологии *Daphnia magna*.

Материалы и методы

Исследование проводилось по модифицированной методике, предложенной А.Д. Усановым [5]. Данная методика предназначена для определения частоты сердцебиения *Daphnia magna* в условиях токсического воздействия пестицидов и установления зависимости данного физиологического параметра тест-объекта от концентрации токсикантов. Исследования проводились на молоди, полученной от одной самки на модифицированной экспериментальной установке (рис. 1).

Программная часть системы содержит специализированную программу Windows Movie Maker, позволяющую анализировать введенное в компьютер видеоизображение колеблющегося сердца *Daphnia magna* и осуществляющую автоматический подсчет частоты сердцебиений *Daphnia magna*.

Эксперимент проводили на свежеприготовленных растворах пестицидов различной концентрации – от летальной до витальной. Особей переносили пипеткой в каплю воды в специальную камеру, зафиксированную на предметном стекле. Оценка результатов эксперимента по влиянию растворов исследуемых веществ различной концентрации на сердечный ритм *Daphnia magna* проводилась на основании средних величин из 5 параллельных опытов и контролей, рассчитанных на 10 особей. Продолжительность подсчета средних

показателей осуществлялась в экспозиции 10 минут каждых 6–12 часов в течение 2 суток.

Исследуемые пестициды являются микробиологическими препаратами для защиты растений: «Фитоспорин-М» (д.в. являются живые клетки и споры природной бактериальной культуры *Bacillus subtilis*.); «Фитоверм» (0,2 %-й эмульгирующийся концентрат аверсектина, продуцируемого почвенными микроорганизмами *Streptomyces avermectilis*); «Лепидоцид» (действующей основой является кристаллообразующая бактерия *Bacillus thuringiensis var. kurstaki*, активным ингредиентом – споро-кристаллический комплекс).

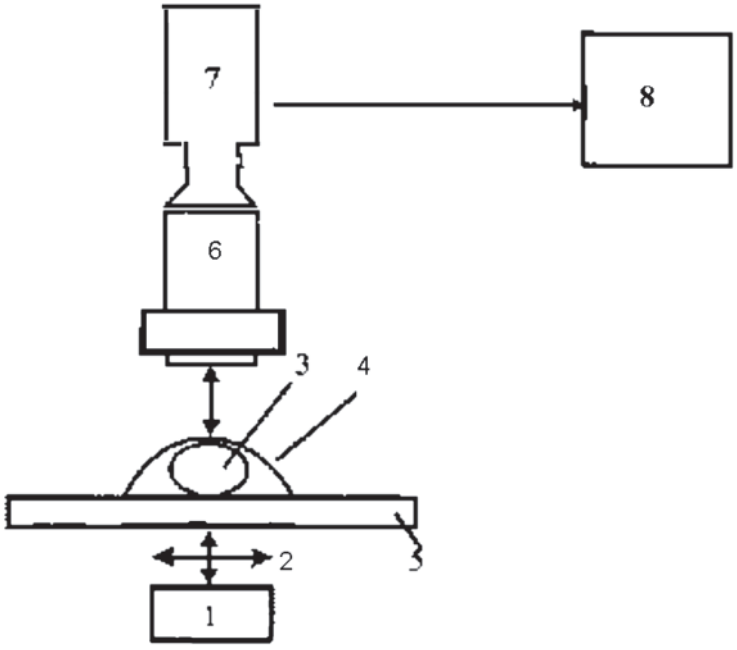


Рис. 1. Схема установки:
1 – источник света; 2 – линза; 3 – особь Daphnia magna; 4 – камера для Daphnia magna; 5 – столик: 6 – объектив микроскопа; 7 – видеоокуляр; 8 – компьютер

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты определения влияния микробиологического пестицида «Лепидоцид» на сердцебиение *Daphnia magna* представлены на рис. 2. Эксперимент показал, что при помещении особей *Daphnia magna* в растворы исследуемого пестицида летальных концентраций частота сердцебиений в начальный период экспозиции составляла в среднем 290,0 ± 1,6 – 262,3 ± 1,8 ударов в минуту и таким образом была достоверно выше контроля на 19,12–31,95 %. Витальные концентрации вызывали незначительное повышение частоты, а через некоторое время адаптации к токсиканту практически не отличались от контрольных значений.

Процесс угнетения сердечной деятельности *Daphnia magna* под действием токсичных растворов пестицидов изучен с построением математических моделей криволинейной зависимости, описанной аналитически соответствующими корреляционными уравнениями, частоты сердцебиений от концентрации исследуемых препаратов.

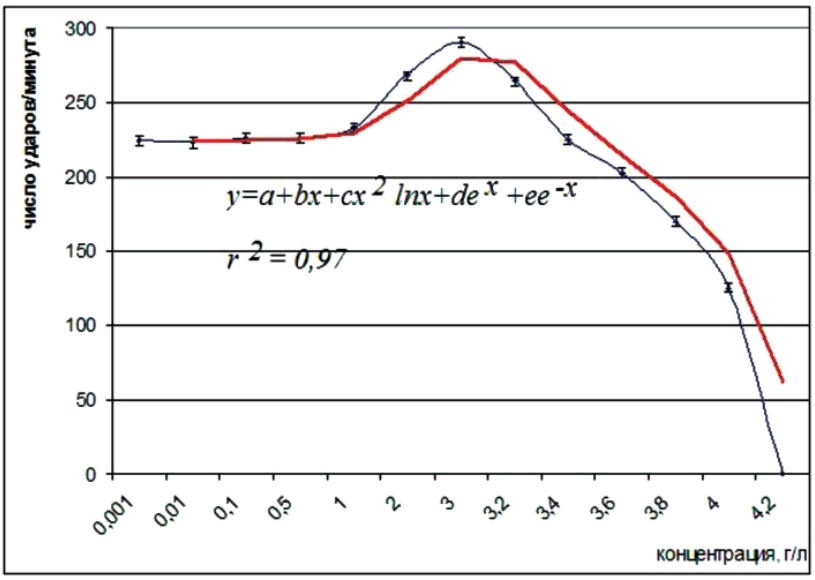


Рис. 2. Зависимость распределения частоты сердечных сокращений Daphnia magna от концентрации микробиологического пестицида «Лепидоцид»

Аппроксимируя экспериментальные средние данные изменения частот сердцебиения во времени в условиях влияния летальных концентраций препарата «Лепидоцид», получена зависимость, представленная следующим образом:

$$y = a + bx + cx^2 \ln x + de^x + ee^{-x},$$

где $a = 190{,}61$, $b = 59{,}84$, $c = 14{,}78$, $d = -12{,}05$, $e = 45{,}83$; $r^2 = 0{,}97$, $F_{st} = 92{,}64$.

При достижении *Daphnia magna* максимального значения частоты сердечных сокращений начинается IV фаза токсикологического процесса – глубокое угнетение жизнедеятельности особей (сердечной функции и дыхания). В данном случае это локальный экстремум аппроксимирующей функции, приравненный к нулю:

$$\frac{dy}{dx} = b + 2cx \cdot \ln x + cx + de^x - ee^{-x} = 0.$$

С этого момента наступает необратимая фаза патологии жизнедеятельности особей *Daphnia magna*, которая четко прослеживается на графике линейной зависимости частоты сердцебиений от времени экспозиции в летальных концентрациях исследуемых пестицидов.

При экспозиции *Daphnia magna* в растворах летальных концентраций микробиологического препарата «Фитоверм» отмечено, что частота сердцебиений особей достоверно превышает контрольные показатели на 32,0–48,0 %. В диапазоне концентраций 0,0001–0,000001 мл/л экспериментальные показатели на всем протяжении опыта незначительно отличались от контрольных. Характер изменения средних частот сердцебиений *Daphnia magna* в течение 6-часовой экспозиции «Фитоверма» представлен на рис. 4.

Частота сердцебиений в первый период эксперимента для летальных концентраций варьировала от 326,8 ± 2,1 до 270,6 ± 1,9. Снижение показателей наблюдалось уже через 3–4 часа и составляло 76,5–85,8 % от исходных.

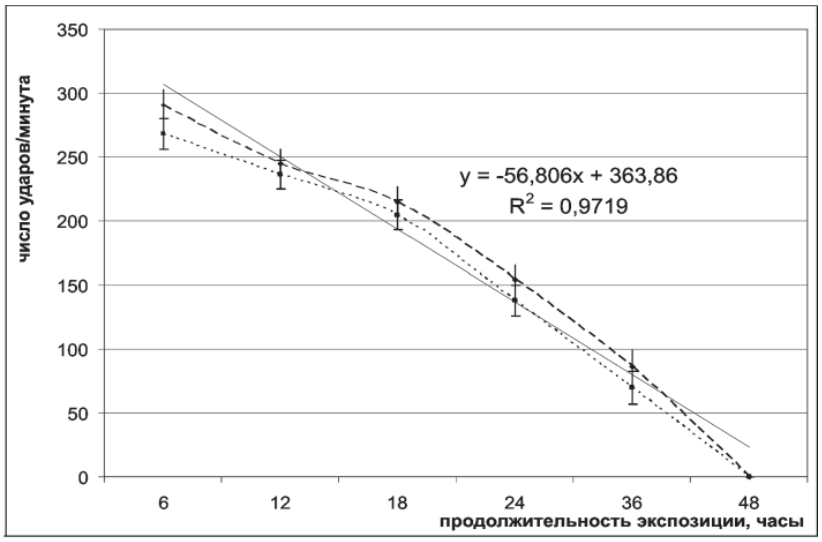


Рис. 3. Влияние летальных концентраций биологического препарата «Лепидоцид» на сердечную функцию Daphnia magna во времени (48 часов)

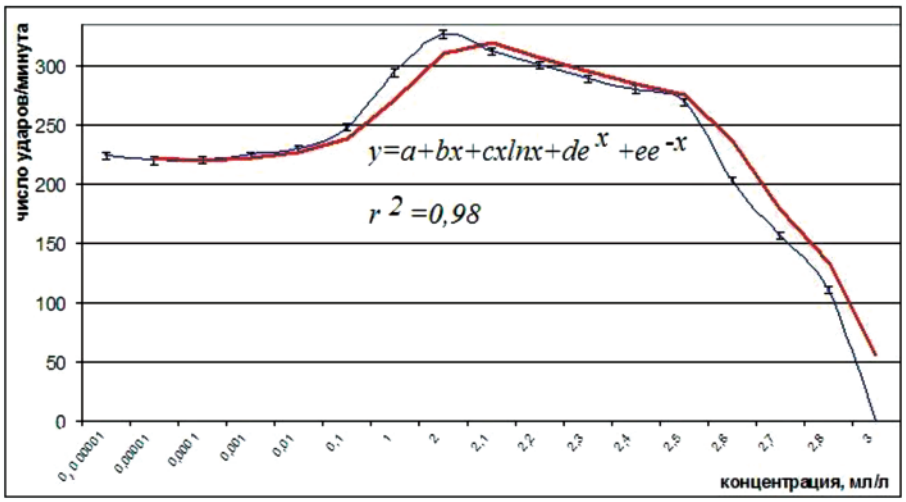


Рис. 4. Зависимость распределения частоты сердечных сокращений Daphnia magna от концентрации биологического пестицида «Фитоверм»

Аппроксимируя экспериментальные данные средних частот сердцебиения *Daphnia magna* во времени под влиянием летальных концентраций препарата «Фитоверм», получена следующая зависимость:

$$y = a + bx + cx\ln x + de^{x} + ee^{-x},$$

где a = –787,09, b = 828,06, c = –219,82, d = –51,26, e = 1060,49; r^2 = 0,98, F_{st} = 250,8.

Максимальное значение частоты сердечных сокращений *Daphnia magna* в экспозиции пестицида «Фитоверм» определяется следующим образом:

$$\frac{dy}{dx} = b + c + cx \cdot \ln x + de^{x} - ee^{-x} = 0.$$

На рис. 5 представлена линейная зависимость частоты сердцебиений от времени экспозиции в летальных концентрациях биологического пестицида «Фитоверм».

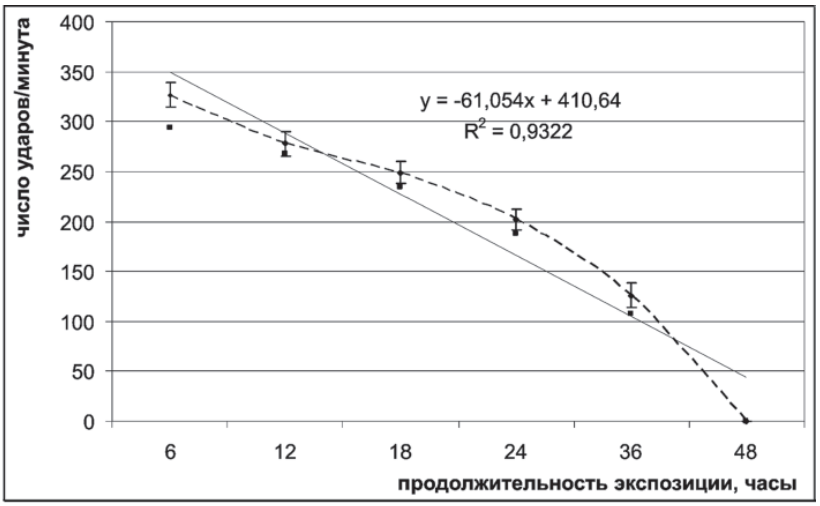


Рис. 5. Влияние летальных концентраций микробиологического препарата «Фитоверм» на сердечную функцию Daphnia magna во времени (48 часов)

Анализ результатов сердцебиений *Daphnia magna* под влиянием биопрепарата «Фитоспорин-М» представлен на рис. 6. При помещении особей в растворы летальных концентраций исследуемого пестицида частота сердцебиений в начальный период экспозиции составляла в среднем 280,54 ± 1,5 – 252,3 ± 1,7 ударов в минуту и таким образом была достоверно выше контроля на 14,26–27,05 %. Витальные концентрации препарата вызывали незначительное повышение частоты, а через 6 часов экспозиции практически не отличались от контрольных показаний.

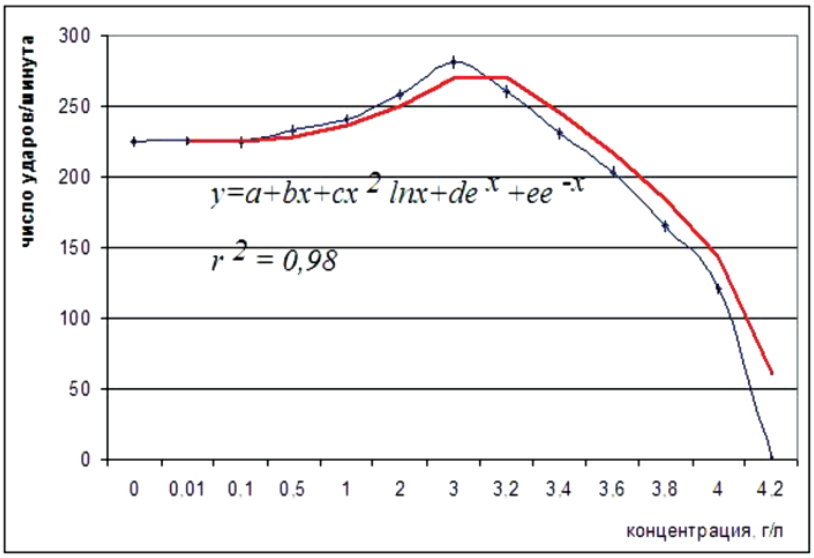


Рис. 6. Зависимость распределения частоты сердечных сокращений Daphnia magna от концентрации биологического пестицида «Фитоспорин-М»

Аппроксимация экспериментальных данных усредненных частот сердцебиения во времени в условиях влияния летальных концентраций препарата «Фитоспорин-М» позволила получить аналогичную зависимость:

$$y = a + bx + cx^2 \ln x + de^x + ee^{-x},$$

где a = 286,14, b = 7,97, c = 24,6, d = –13,97; r^2 = 0,98, F_{st} = 157,36.

Максимальное значение частоты сердечных сокращений *Daphnia magna*, указывающее на необратимые функциональные изменения в организме тест-объекта, в условиях влияния пестицида «Фитоспорин-М», определяется следующим образом:

$$\frac{dy}{dx} = b + 2cx \cdot \ln x + cx + de^x - ee^{-x} = 0.$$

На рис. 7 представлена линейная зависимость частоты сердцебиений от времени экспозиции в летальных концентрациях биологического пестицида «Фитоспорин-М».

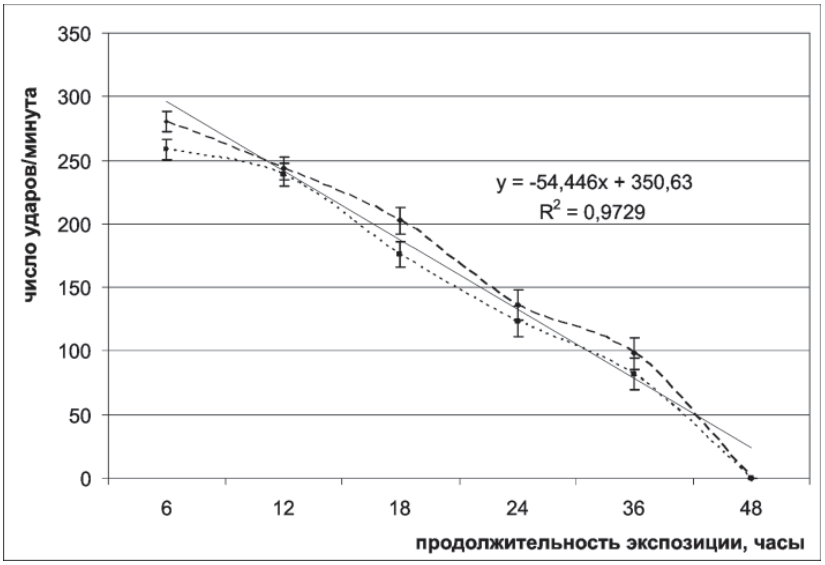


Рис. 7. Влияние летальных концентраций биологического препарата «Фитоспорин-М» на сердечную функцию Daphnia magna во времени (48 часов)

Выводы. Установлено, что зависимость частоты сердечных сокращений *Daphnia magna* от концентраций исследованных препаратов имеет вид кривой, описываемой функциями типа $y = a + bx + cx^2 \ln x + de^x + ee^{-x}$ и $y = a + bx^2 \ln x + cx^3 + de^{-x}$. Витальные же концентрации незначительно изменяют характер сердцебиения на первом этапе экспозиции, возвращая значения в состояние нормы путем адаптации к токсичной среде.

Достижение максимального значения частоты сердечных сокращений *Daphnia magna*, определяемое дифференциалом указанных функций, может служить маркером угнетения сердечной деятельности и, как следствие, сигналом к гибели популяции *Daphnia magna*, что можно рассматривать как возможность установления предельно допустимых концентраций смесевых веществ.

Обнаруженная зависимость позволяет расчетным способом определять характер биоцидного действия пестицидов п.ф. на сердечную деятельность *Daphnia magna*, что может быть использовано как функциональный экспресс-тест. Эта же зависимость

может быть использована для создания автоматизированной тест-системы контроля качества воды, основанной на оптическом методе регистрации частоты биоритмов водных организмов.

Использование зависимости частоты сердечных сокращений от концентрации как наиболее оптимального параметра для оценки действия пестицидов позволит правильно спланировать эксперимент, обоснованно выбирать концентрации веществ для постановки токсикологических опытов, уменьшая при этом их стоимость и сводя к минимуму вероятность ошибки ввиду использования оптического метода и новейших цифровых технологий. Аппроксимация количественных зависимостей «частота сердечных сокращений – концентрация химических веществ» может стать альтернативным методом установления предельно допустимых концентраций пестицидов препаративной формы или смесевых веществ.

Список литературы

1. Брагинский Л.П. Методологические аспекты токсикологического биотестирования на *Daphnia magna* S. и других ветвистоусых ракообразных // Гидробиологический журнал. – 2000. – Т.36, №5. – С. 50–70.

2. Козлов А.Т, Тушманова Н.А. Структура и механизмы поведения беспозвоночных. – Воронеж: Квадрат, 1995. – 280 с.

3. Колупаев Б.И., Андреев А.А., Самойленко Ю.А. Оптический метод регистрации сердечного ритма у дафний // Гидробиологический журнал. – 1977. – 13, №3. – С. 93–94

4. Частота сердечных сокращений у *Daphnia magna* как функциональный тест оценки действия химических соединений / Н.П. Подосиновикова, Н.Ф. Ежов, Н.А. Сайкина, В.А. Беляев, В.Б. Долго-Сабуров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 73, № 3. – С. 54–56.

5. Усанов А.Д. Исследование влияния переменного магнитного и электрического полей на живые организмы и водную среду с использованием дафнии в качестве биоиндикатора: дис. … канд. физ.-мат. наук. – Саратов, 2004. – 103 л.

6. Cairns J.Jr. Restoration Ecology and Ecotoxicology // Handbook of Ecotoxicology / J.Jr. Cairns. – N.Y.: Levis publishers Ltd, 2005. – P. 1015–1029.

Рецензенты:

Благовещенская Нина Васильевна, д.б.н., доцент, директор Ульяновского областного детского экологического центра;

Назаренко Людмила Дмитриевна, д.п.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и гигиены человека Ульяновского государственного педагогического университета им. И.Н. Ульянова.

THE DEPENDENCE OF HEART RATE *DAPHNIA MAGNA* TO THE CONCENTRATION OF PESTICIDES

Kulagina K.V.

Ulyanovsk state university, Ulyanovsk,
e-mail: puankare1@yandex.ru

The research of the dependence of heart rate of modeling test-object of aqua toxicology Daphnia magna to concentrations of modern microbiological pesticides. Found dependence allows to define the nature of biocidal action of preparative form pesticides to cardiac activity by calculated method that could be used to creature of automated test-system of quality of water based on the optical method of registration of biorhythm water organisms rate.

Keywords: heart rate, microbiological pesticides, *Daphnia magna*

УДК 577.218.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ШТАММОВ E. COLI, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ГЕНЫ СОМАТОЛИБЕРИНА КУРИЦЫ И СВИНЬИ

[1,2]Эпова Е.Ю., [3]Смирнова М.С., [2,3,4]Шевелев А.Б., [4]Тремасов М.Я., [1]Алёшин В.В., [2]Маракасова Е.С., [3,4,*]Плаксина А.Г., [2,4]Осипенкова О.В., [3]Баловнева М.В., [4]Шибаева А.В., [4]Папуниди К.Х., [1]Тараканов Б.В.

[1]ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных РАСХН», Боровск, e-mail: ru.science@mail.ru;

[2]ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», Москва;

[3]Учреждение РАМН «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН», Московская обл.;

[4]ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных», Казань

В статье приведены результаты по созданию и испытанию биологической активности модельных штаммов E. coli, экспрессирующих полусинтетические гены соматолиберина курицы и свиньи. Отличием испытанных штаммов от ранее описанных аналогов является то, что ген предшественника соматолиберина разделен на фрагменты, кодирующие истинные пептидные гормоны GHRH и PACAP. Таким образом, впервые получены данные о физиологическом действии этих гормонов на животных моделях при пероральной доставке. Впервые показана возможность тестирования GHRH курицы на модели мышат.

Ключевые слова: соматолиберин, E. coli, GHRH, PACAP

Выполняемый проект направлен на конструирование и испытание рекомбинантных пробиотических штаммов, позволяющих в пероральной форме доставлять в организм сельскохозяйственных животных белковые продукты пептидные гормоны. Соматолиберин является одним из наиболее перспективных биоактивных пептидов для пероральной доставки, так как обладает высокой устойчивостью к протеолизу. Кроме того, низкие по сравнению с соматотропином (GH) и инсулиноподобным фактором роста (IGF)действующие концентрации соматолиберина [7] позволяют получать физиологический эффект, несмотря на невысокую эффективность проникновения из просвета кишечника в кровоток. Существуют опубликованные данные о возможности повышения скорости привеса животных за счет перорального введения соматолиберина [7].

Однако практическое применение соматолиберина для создания рекомбинантных пробиотических штаммов, повышающих скорость роста животных, сдерживается недостаточностью знаний о физиологическом действии этого гормона. На различных моделях показано, что максимальная эффективность действия соматолиберина достигается лишь в присутствии агониста – аденилатциклаза-активирующего пептида (PACAP) [4]. В геноме млекопитающих ген PACAP существует независимо от гена соматолиберина (GHRH). Однако у других позвоночных, в том числе птиц, рептилий и рыб, оба гормона синтезируются в виде общего предшественника, который подвергается расщеплению на два пептида в процессе созревания в секреторном аппарате клеток гипофиза [5]. Поскольку в большинстве работ по физиологии сомато-

либерина использовались химически синтезированные пептиды, до настоящего времени не опубликовано данных об испытаниях физиологического эффекта сочетанного действия GHRH и PACAP. Задача исследования физиологической активности GHRH дополнительно, осложняется наличием у него альтернативных сплайсоформ – продуктов альтернативного сплайсинга первичного транскрипта. В частности, GHRH курицы представлен тремя сплайсоформами, состоящими из 46, 43 и 23 а.о. соответственно [4].

Между тем, задача конструирования гена соматолиберина курицы, оптимального для рекомбинантной экспрессии в клетках пробиотиков, ставит вопрос о целесообразности сохранения или удаления той части природной последовательности ДНК, которая кодирует пептид PACAP.

Целью настоящей работы являлось создание производных гена соматолиберина курицы, кодирующих зрелую последовательность GHRH («длинная» сплайсоформа, состоящая из 46 а.о.) и PACAP, на основе которых были созданы конструкции, обеспечивающие экспрессию в клетках *E. coli*. Биомасса этих штаммов порознь и в смеси друг с другом исследовалась на способность ускорять рост модельных животных.

Материалы и методы исследования

Было получено и испытано 8 штаммов *E. coli.* Штаммы получены путем введения четырех экспрессионных конструкций, включая интактный вектор pQE30, (табл. 1) в два различных базовых штамма *E. coli* – C41(DE3) и TG1.

Таблица 1

Экспрессионные конструкции, предназначенные для продукции производных соматолиберина свиньи и курицы, в клетках *E. coli*

№ п/п	Описание рекомбинантного продукта	Название конструкции
1	Соматолиберин свиньи	pQE-SLN-Le1
2	Соматолиберин курицы	pQE-SLN-Ch1
3	Аденилат-циклаза-активирующий пептид курицы	pQE-SLN-PACAP
4	Интактный вектор	pQE30

Штаммы селектировали в момент проведения трансформации и в дальнейшем поддерживали на чашках Петри с агаризованной средой или жидкой среде LB (10 г/л пептона, 5 г/л дрожжевого экстракта, 10 г/л NaCl), содержащей 100 мкг/мл ампициллина, при 37 °C. При поддержании на плотной среде пересев проводится не реже 1 раза в неделю. Для получения биомассы штаммы культивировали в колбах Эрленмейера объемом 750 мл, содержащих по 50 мл среды, в течение 14–16 часов при интенсивной аэрации (≥ 250 rpm). Полученную таким образом биомассу собирали низкоскоростным центрифугированием, промывали физиологическим раствором (150 мМ NaCl) и суспендировали в минимальном объеме физиологического раствора с целью создания концентрации бактериальных клеток не ниже 10^{10} КОЕ/мл.

Биологические испытания проводились на белых беспородных мышах возрастом 3–4 недели. Мыши содержались на полноценном белково-витаминном корме в условиях, обеспечивающих максимальную скорость роста. Испытуемый препарат пробиотического штамма вносился в корм 1 раз в сутки в течение всего времени проведения испытаний – 20 дней.

Для проведения испытаний каждого штамма выделялась выборка из 40 мышат возрастом 4 недели, которая разбивалась на две подвыборки. Подвыборка 1 получала 10^7 КОЕ в сутки, подвыборка 2 – 10^6 КОЕ в

сутки. В качестве контрольной группы выступала выборка из 20 мышей, не получающая пробиотика.

Взвешивание каждой выборки животных проводилось ежедневно в одно и то же время (вся выборка одновременно). Общая длительность эксперимента составила 21 день.

Результаты исследования и их обсуждение

Получение экспрессионных конструкций.

С помощью ПЦР из генома курицы было клонировано два экзона гена соматолиберина, которые затем были слиты и введены в состав вектора pQE30. В качестве источника гена была выбрана геномная ДНК курицы, выделенная из мышечной ткани методом фенольной экстракции как описано ранее [3, 6]. Основываясь на известной интрон-экзонной организации гена соматолиберина курицы (рис. 1) [4], были сконструированы две пары праймеров SLN1-SLN2 и SLN3-SLN4. Праймеры позволяли получить ген соматолиберина, кодирующий полноразмерный зрелый гормон без пропептида и секреторного лидера, соответствующий сплайсоформе I первичного транскрипта («длинная» сплайсоформа, состоящая из 46 а.о.).

```
   taccgcagct ggaggaggag gtatacgacg aggacgggaa taccctacag gacttcgcac
            L   E  E  E   V  Y  D   E  D  G  N   T  L  Q   D  F  A
   tacgagcagg agcccctggg ggtggcgggc cgcgcccgcg ctggggcagg tgtacggcgc
   L  R  A  G   A  P  G   G  G  G   P  R  P  R   W  G  R   C  T  A
   tgtactaccc gccgggaaag aggtgacaga ggggcgccgg atagggccgg gggggggaggg
   L  Y  Y  P   P  G  K   R
   ggggaatggg aaacctaagg gccccccgggg gaggccggga aatatcgtaa ttccgcccca
   cctgggctgc gcgagcgggg gagggggggtg gggagggagg gcgcctcggg gatgggcgct
       Primer SLN1 GGGGATCCcacgccgat gggatcttca gc
   gacgggccgt gccccggcag gcacgccgat gggatcttca gcaaagccta caggaaactc
                            H  A  D   G  I  F   S  K  A  Y   R  K  L
                           Праймер SLN2 ccctga tggcTaagcg ggtcggg
   ctgggccagc tgtccgcaag aaattacctg cactccctga tggccaagcg ggtcgggtaa
     L  G  Q   L  S  A  R   N  Y  L   H  S  L   M  A  K  R   V  G
   gggctgcggc gggacgggag cgaacaaagc gcggcgcgcg gcggccgggg cggggcggcc
   cattctcccc gcggtgctct gccggaacga gagaggcggc cgcacccggg gctcggcgtc
   cctcccgcgg ggcagccccg ggtggtgcca tcggagcgaa ccccccccgg gaacgcgatg
   cataatgcat gggggggggg gggggagacg tctcgctccg gcccggcccc gccctttgtc
   tgccgggaga tgcggggccg gggcgggggt tagggccggg gttggggttg gggttgggtt
   agggccgggt tgggtcgggc ccgggagggc ccctcctgat ggttgtgtcc ttctcggtgc
tgatggcTaagcgggtcggggg tgccagcagc ggcctgggg Праймер SLN3
   tttgcagcgg tgccagcagc ggcctggggg acgaggcgga accgctcagc aagcgccaca
           G   A  S  S   G  L  G   D  E  A  E   P  L  S   K  R  H
   tagacggcat cttcacggac agctacagcc gctaccggaa acaaatggct gtcaagaaat
   I  D  G  I   F  T  D   S  Y  S   R  Y  R  K   Q  M  A   V  K  K
   acttagcggc cgtcctgggg aaaaggtata aacaaagagt taaaaacaaa ggacgccgag
   Y  L  A  A   V  L  G   K  R  Y   K  Q  R  V   K  N  K   G  R  R
                          caaccgccgc tgccgtgcgt agtcGACCC Праймер SLN4
   tagcgtattt gtaggatgag caaccgccgc tgccgtgcgt agtcctgaga gagagagaga
   V  A  Y  L
```

Рис. 1. Экзонная организация гена соматолиберина в геноме курицы Gallus gallus по [4] и стратегия получения полусинтетического искусственного гена с помощью ПЦР. Последовательности экзонов сплайсоформы I выделены серым

С помощью пары праймеров SLN1 + SLN2 на матрице геномной ДНК курицы бы получен размер продукта 103 п.н., соответствующий II экзону гена соматолиберина, а с помощью пары праймеров SLN3 + SLN4 – продукт размером

238 п.н., соответствующий III экзону того же гена. На 5'-конец праймера SLN3 была введена последовательность из 20 нуклеотидов, комплементарная праймеру SLN2, что позволяло продуктам ПЦР, полученным с использованием праймеров SLN2 и SLN3, взаимно отжигаться друг с другом. Кроме того, в составе праймеров SLN2 и SLN3 была введена транзиция C/T, не вызывающая аминокислотных замен, но позволяющая уничтожить сайт рестриктазы BalI (TGGCCA).

Продукты ПЦР были очищены элюцией из агарозного геля, объединены и использованы в качестве матрицы для проведения ПЦР с праймерами SLN1 + SLN4. В результате был получен продукт размером 321 п.н.. После элюции из агарозного геля он был обработан рестриктазами BamHI и SalI и клонирован в вектор pQE30 (Qiagen), предварительно расщепленный по сайтам BamHI и SalI. В итоге была отобрана конструкция pQE-SLN1, содержащая ген полноразмерного зрелого соматолиберина.

Эта конструкция послужила в качестве исходной для получения искусственных генов, кодирующих производные предшественника соматолиберина – пептиды GHRH и PACAP. С этой целью на матрице pQE-SLN1 был проведен ПЦР с праймерами SLN1/SLN102 (размер продукта 156 п.н.) и праймерами SLN101/SLN4 (размер продукта 179 п.н.). После элюции из агарозного геля эти продукты были обработаны рестриктазами BamHI и SalI и клонированы в вектор pQE30 (Qiagen), предварительно расщепленный по сайтам BamHI и SalI. В итоге были отобраны конструкции pQE-SLN-Ch1, содержащая ген пептида GHRH (рис. 2), и pQE-SLN-PACAP, содержащая ген пептида PACAP (рис. 3).

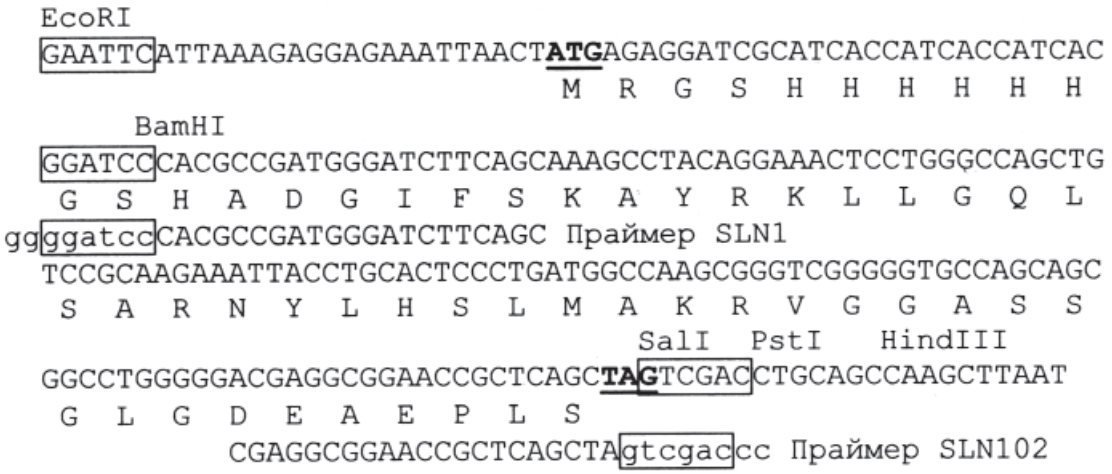


Рис. 2. Последовательность гена пептидного гормона GHRH соматолиберина курицы в составе конструкции pQE-SLN-Ch1. Рамками показаны сайты клонирования BamHI и SalI, серым – нуклеотиды кДНК пептида GHRH, **жирным-подчеркнутым шрифтом** *– стартовый и стоп-кодоны искусственного гена. В составе олигонуклеотидных праймеров ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ показаны нуклеотиды, соответствующие последовательности гена соматолиберина, строчными – дополнительные нуклеотиды, необходимые для введения сайтов клонирования*

Наряду с генами производных соматолиберина курицы в рамках проекта был синтезирован ген GHRH свиньи. Его использование наряду с генами курицы облегчает проведение биологических испытаний рекомбинантных штаммов-пробиотиков на животных моделях благодаря возможности парного сравнения

эффектов штаммов с различными вариантами пептидных гормонов.

До настоящего времени в литературе не опубликована последовательность кДНК или геномного гена соматолиберина свиньи. Но в работе [1] методом секвенирования пептидов по Эдману была установлена последовательность зрелого GHRH этого млекопитающего. Сопоставление данных работы [1] с последовательностью геномного гена соматолиберина человека [2] позволило установить полную идентичность их белковых продуктов. Таким образом, экспрессия ген человеческого происхождения обеспечивала возможность синтеза GHRH свиньи.

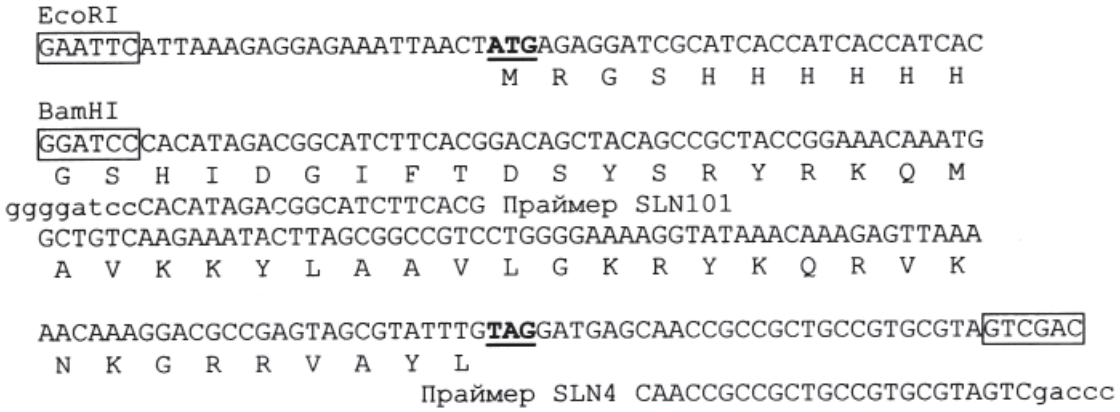


Рис. 3. Последовательность гена пептидного гормона PACAP соматолиберина курицы в составе конструкции pQE-SLN-PACAP. Рамками показаны сайты клонирования BamHI и SalI, серым – нуклеотиды кДНК пептида PACAP, **жирным-подчеркнутым шрифтом** *– стартовый и стоп-кодоны искусственного гена. В составе олигонуклеотидных праймеров ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ показаны нуклеотиды, соответствующие последовательности гена соматолиберина, строчными – дополнительные нуклеотиды, необходимые для введения сайтов клонирования*

С этой целью на матрице геномной ДНК человека был проведен ПЦР с праймерами SLN-H1 и SLN-H2, в результате чего образовался продукт размером 112 п.н.. После элюции из агарозного геля продукт ПЦР был обработан рестриктазами BamHI и SalI и клонирован в вектор pQE30 (Qiagen), предварительно расщепленный по сайтам BamHI и SalI. В итоге была получена конструкция pQE-SLN-Le1, содержащая ген пептида GHRH свиньи (рис. 4).

Полученные конструкции pQE-SLN-Ch1, pQE-SLN-PACAP и pQE-SLN-Le1 были использованы для экспрессии в лабораторных условиях с целью препаративной наработки соматолиберина в виде биомассы *E. coli*.

Биологические испытания рекомбинантных пробиотических штаммов E. coli

Результаты эксперимента по биологическому тестированию представлены в табл. 2.

Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии реципиентного штамма TG1 на выживаемость и скорость привеса экспериментальных животных. Этот эффект наблюдается и в случае контрольного штамма, несущего нерекомбинантный вектор pQE30. В связи с этим результаты о свойствах конструкций, полученные на модели штамма TG1, нельзя считать достоверными.

Напротив, штамм *E. coli* C41(DE3) сам по себе не оказывал существенного влияния на скорость роста мышей в пределах использованных концентраций клеток модельного пробиотика (10^6-10^7 кое в сутки). Среди испытанных конструкций, введенных в штамм

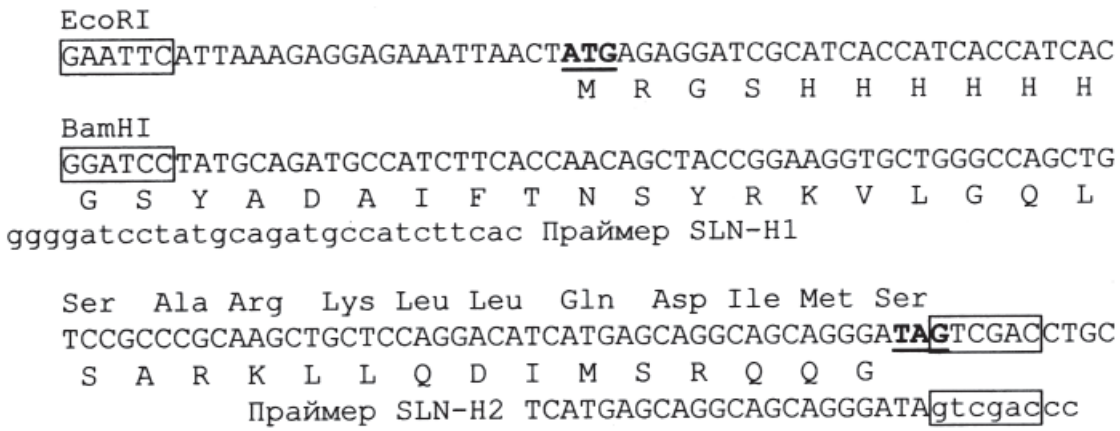


Рис. 4. Последовательность гена пептидного гормона GHRH соматолиберина свиньи в составе конструкции pQE-SLN-Le1. Рамками показаны сайты клонирования BamHI и SalI, серым – нуклеотиды кДНК пептида GHRH, ***жирным-подчеркнутым шрифтом*** *– стартовый и стоп-кодоны искусственного гена. В составе олигонуклеотидных праймеров ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ показаны нуклеотиды, соответствующие последовательности гена соматолиберина, строчными – дополнительные нуклеотиды, необходимые для введения сайтов клонирования*

C41(DE3), наибольший положительный эффект проявила конструкция pQE-SLN-Ch1, несущая ген «длинной» сплайсоформы 1 GHRH курицы. Эффект имел дозовую зависимость: при нагрузке 10^6 скорость привеса увеличивалась на 9,5%, а при нагрузке 10^7 кое в сутки – на 15,1% по сравнению с контролем. При этом разброс результатов в контрольных выборках не превышал 5%. При этом штаммы, несущие ген PACAP, а также ген GHRH свиньи достоверно не отличались по влиянию на скорость привеса мышей от контрольного штамма с нерекомбинантным вектором pQE30.

Таблица 2

Результаты тестирования влияния перорального введения биомассы штаммов *E. coli*, несущих экспрессионные конструкции с генами соматолиберина свиньи и курицы, на скорость прироста массы мышат

Экспрессионная конструкция/штамм	TG1		C41(DE3)	
	10^6 кое в сут	10^7 кое в сут	10^6 кое в сут	10^7 кое в сут
pQE-SLN-Le1	149,3	135,6[1]	159,1	165,1
pQE-SLN-Ch1	156,9	141,9	177,4	186,2
pQE-SLN-PACAP	151,7	136,6	165,8	162,3
pQE30	155,1	138,9[2]	162,4	161,9

В столбцах дано название реципиентного штамма, несущего конструкции, и суточная дозировка рекомбинантного пробиотического штамма в расчете на одно животное. В ячейках таблицы дана суммарная масса выборки мышей на 21-й день эксперимента.

[1] Два животных из выборки погибло на 11 и 14 день эксперимента. Масса выборки рассчитана путем экстраполяции массы выживших животных на исходный состав выборки.

[2] Три животных из выборки погибло на 12, 13 и 15 день эксперимента. Масса выборки рассчитана путем экстраполяции массы выживших животных на исходный состав выборки.

Заключение

Полученные результаты убедительно свидетельствует о возможности пероральной доставки пептидного гормона GHRH животным. При этом модель мышат обладает необходимой чувствительностью для изучения количественных и качественных характеристик соматолиберина курицы.

Список литературы

1. Bohlen P. Isolation and characterization of the porcine hypothalamic growth hormone releasing factor / P. Bohlen, F. Esch, P. Brazeau, N. Ling and R. Guillemin // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1983. – Vol. 116, № 2. – P. 726–734.

2. Cravador A. Total DNA synthesis and cloning in *Escherichia coli* of a gene coding for the human growth hormone releasing factor / A. Cravador, P. Jacobs, A. Van Elsen, C. Lacroix, B. Colau, P. Van Alphen, A. Herzog and A. Bollen // Biochimie – 1985. – Vol. 67, № 7-8. – P. 829–834.

3. Iwasaki Y. Characterization of the putative alpha subunit of a heterotrimeric G protein in rice / Iwasaki Y., Kato T., Kaidoh T., Ishikawa A., Asahi T. // Plant Mol. Biol. – 1997. – №4. – P. 563–72.

4. McRory G.E. Expression and Alternative Processing of a Chicken Gene Encoding Both Growth Hormone-Releasing Hormone and Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide / G.E. McRory, R.L. Parker, N.M. Sherwood // DNA AND CELL BIOLOGY. – 1997. – Vol. 16, №1. – P. 95-102.

5. Montero M. Molecular evolution of the growth hormone-releasing hormone/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide gene family. Functional implication in the regulation of growth hormone secretion / M. Montero, L. Yon, S. Kikuyama, S. Dufour and H. Vaudry // Journal of Molecular Endocrinology. – 2000. – Vol. 25. – P. 157–168

6. Sambrook J. Molecular cloning / J. Sambrook, E.F. Fritsch, T. Maniatis – Cold Spring Harbor Laboratory press. – New York, 1989.

7. Wang Y. Identification of the endogenous ligands for chicken growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor: evidence for a separate gene encoding GHRH in submammalian vertebrates / Y. Wang, J. Li, C.Y. Wang, A.H. Kwok and F.C. Leung // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, № 5. – P. 2405–2416.

Рецензенты:

Фаизов Тагир Хадиевич, д.б.н., зав. лабораторией молекулярно-генетического анализа ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиологической безопасности животных» Казань;

Ляпустин Виктор Николаевич, д.б.н., с.н.с., в.н.с. лаборатории молекулярной биологии, ИПВЭ им.М.П. Чумакова РАМН.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF E.COLI STRAINS EXPRESSING SEMI-SYNTHETIC GENES OF SOMATOLIBERIN OF CHICKEN AND PIG

[1,2]Epova E.Yu., [3]Smirnova M.S., [2,3,4]Shevelev A.B., [4]Tremasov M.Ya., [1]Aleshin V.V., [2]Marakasova E.S., [3,4,*]Plaksina A.G., [2,4]Osipenkova O.V., [3]Balovneva M.V., [4]Shibaeva A.V., [4]Papunidy K.H., [1]Tarakanov B.V.

[1]All-Russian Research Institute of physiology, biochemistry and food of veterinary animals of RAVS, Borovsk; e-mail: ru.science@mail.ru;

[2] Moscow state academy of veterinary medicine and biotechnology by K.I. Skryabin, Moscow;

[3] Institute of poliomyelitis and virus encephalitis by M.P. Chumakov of RAMS, Moscow region;

[4] Federal Center for Toxicological and Radiation Safety of Animals, Kazan

Creating and assessment of biological activity of model E. coli strains bearing semi-synthetic genes of chicken somatoliberin is reported. The examined strains differ from analogues in a gene arrangement. The full-length precursor gene has been divided in to portions encoding either GHRH or PACAP peptide hormones. Thus we first report data about biological activity of these hormones at an animal model when administrated per orem. We first report relevance of chicken GHRH assessment at murine model.

Keywords: somatoliberin, E. coli, GHRH, PACAP

УДК 615.33’457.014.24’47.015.154

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИХ АЗИТРОМИЦИН

Гусов Р.М., Степанова Э.Ф.

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск, e-mail: 393332@ rambler.ru e.f.stepanova @mail.ru

Обоснован выбор пролонгирующего полимера для глазных капель азитромицина с помощью метода диализа. Предложен состав глазных капель с азитромицином и разработана технологическая схема их производства. Изучена антимикробная активность предлагаемых капель методом диффузии в агар.

Ключевые слова: азитромицин, глазные капли, бактериальный конъюнктивит, технологическая схема, антимикробная активность

Среди инфекционных поражений глаз на первом месте находятся конъюнктивиты бактериальной природы [1]. В последнее время отмечается стойкая тенденция к росту резистентности микроорганизмов к применяющимся в офтальмологической практике антибактериальным лекарственным препаратам различных групп, в частности, к традиционно используемым фторхинолонам, аминогликозидам, а также тетрациклинам [4, 6].

Имеющиеся в арсенале офтальмолога глазные капли с антибиотиками в большинстве случаев представлены водными растворами, которые не способны обеспечить пролонгированный эффект, так как быстро удаляются с поверхности глазного яблока [7]. В результате не удается достичь постоянной необходимой для терапии концентрации антибиотика в тканях глаза. Приходится рекомендовать инстилляции до 6 и более раз в сутки, что представляет неудобство для пациента, способствует повышению вероятности развития вторичной инфекции за счет уменьшения концентрации естественных факторов защиты, а также повышает вероятность развития аллергических реакций [3, 2]. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости создания пролонгированных глазных капель с высокоэффективным антибиотиком широкого спектра действия.

Цель исследования. Разработка состава и технологии получения глазных капель азитромицина, предназначенных для терапии поражений глаз бактериальной природы.

Материал и методы исследования

Динамику высвобождения азитромицина из модельных смесей капель изучали методом диализа через полупроницаемую мембрану – целлофановую пленку «Купрофан». В качестве среды для диализа использовали фосфатный буферный раствор с pH, эквивалентным слезной жидкости и равным 7,4. Пробы диализата отбирали через 30 мин, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 и 4 часа, восполняя эквивалентным аликвоте количеством буферного раствора. Объем системы составил 50 мл при объеме пробы, равном 5 мл. На мембрану наносили 20 мл капель, затем диализную трубку погружали в среду на 0,2 см. Диализ проводили в термостате при температуре, равной 36,6 °С.

Для количественного определения азитромицина в пробах диализата использовали методику экстракционной фотометрии, основанную на реакции образования ионного ассоциата с эозинатом натрия.

Для изучения антимикробной активности капель использовался метод диффузии в агар. При проведении эксперимента использовали 24-часовые культуры, выращенные на скошенном мясопептонном агаре (МПА).

Микробные культуры с МПА смывали 3 мл стерильного 0,9%-го раствора натрия

хлорида и готовили взвесь. Затем все культуры разводили до содержания 10^8 КОЕ/мл, с этой целью использовали стандарт мутности ОСО 42-28-53-85/10 единиц. Приготовленные инокуляты микроорганизмов использовали для проведения испытания.

На поверхности МПА в чашках Петри одинакового диаметра делали посев стандартных взвесей используемых тест-культур. Для этого 2 мл инокулюма наносили на поверхность агара и равномерно распределяли по поверхности покачиванием, избыток инокулюма полностью удаляли пипеткой.

Стерильным сверлом диаметром 6 мм формировали 6 лунок на расстоянии 2,5 см от центра и равноудаленных друг от друга, а также в центре. Лунку перед внесением исследуемого образца на треть объема заполняли каплей расплавленного агара. В лунки помещали одинаковые навески модельных смесей капель. Под крышку чашки Петри помещали стерильный фильтр для исключения попадания конденсата на лунки.

Чашки ставили в термостат строго горизонтально для получения круглых зон угнетения роста микрофлоры. Термостатирование проводили при температуре 6 ± 2,5 °С в течение18 часов. После окончания инкубации чашки помещали кверху дном на темную матовую поверхность, источник света располагали таким образом, чтобы свет падал на чашку под углом 45°. Диаметр зон угнетения роста культур микроорганизмов вокруг лунки измеряли штангенциркулем с точностью до 1 мм.

Результаты исследования и их обсуждение

Для создания глазных капель пролонгированного действия изучено влияние различных полимеров на скорость высвобождения азитромицина из данной лекарственной формы. С этой целью в состав разрабатываемых капель были введены следующие полимеры: натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na – КМЦ), карбопол 943, поливиниловый спирт (ПВС), метилцеллюлоза – 16 (МЦ – 16), как наиболее широко использующиеся в настоящее время [5].

Готовили следующие модельные смеси: капли, представляющие собой растворы карбопола 934 в концентрациях 0,1 и 0,2 %, метилцеллюлозы марки МЦ-16 и Na-КМЦ в концентрациях 1 и 2%, ПВС в концентрациях 1 и 2%.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что все использованные полимеры замедляли высвобождение азитромицина из капель в различной степени. Во всех случаях при повышении их концентрации в растворе наблюдалось снижение скорости высвобождения.

На рис. 1 представлены графики, демонстрирующие динамику высвобождения азитромицина из капель, содержащих предложенные полимеры в сравнении с каплями, приготовленными с использованием фосфатного буфера.

Как видно из рис. 1, наиболее интенсивное высвобождение азитромицина происходило из капель, для которых в качестве пролонгатора использовались 1%-й поливиниловый спирт и 0,2%-й карбопол 934. Данные образцы были отобраны для проведения дальнейших исследований.

На следующем этапе биофармацевтических исследований для окончательного обоснования выбора полимера-пролонгатора, а также изучения антибактериальной активности разрабатываемых глазных капель были проведены исследования с помощью микробиологического метода диффузии в агар. Диаграммы, иллюстрирующие антимикробную активность предложенных капель, представлены на рис. 2.

Из диаграмм следует, что азитромицин в большей степени высвобождается из капель с добавлением 1% ПВС. Проведенные исследования подтвердили выбор ПВС в концентрации 1% в качестве полимера-пролонгатора для глазных капель азитромицина.

Вышеописанные исследования позволили обосновать состав глазных капель азитромицина(на 100 мл), приведенный ниже:

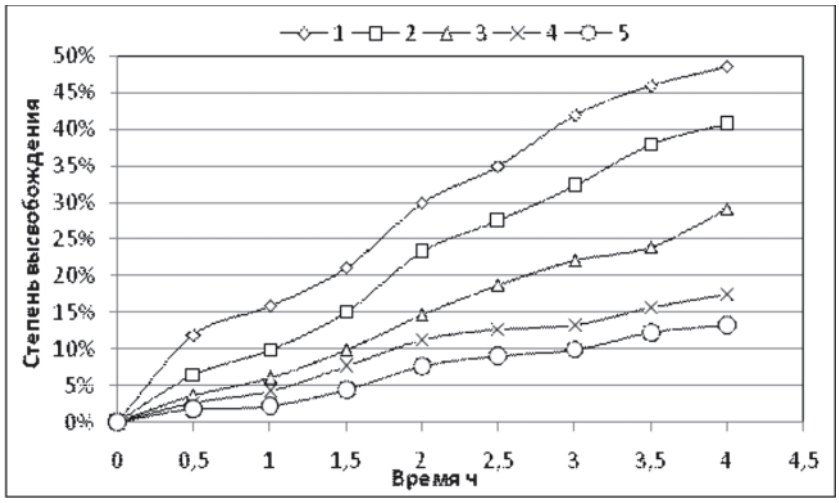


Рис. 1. Графики зависимости высвобождения азитромицина из капель, приготовленных с использованием различных полимеров:
1 – капли без пролонгирующего полимера; 2 – капли с 1% с поливиниловым спиртом;
3 – капли с 0,2% карбополом 934; 4 – капли с 1% МЦ-16; 5 – капли с 1% Na-КМЦ

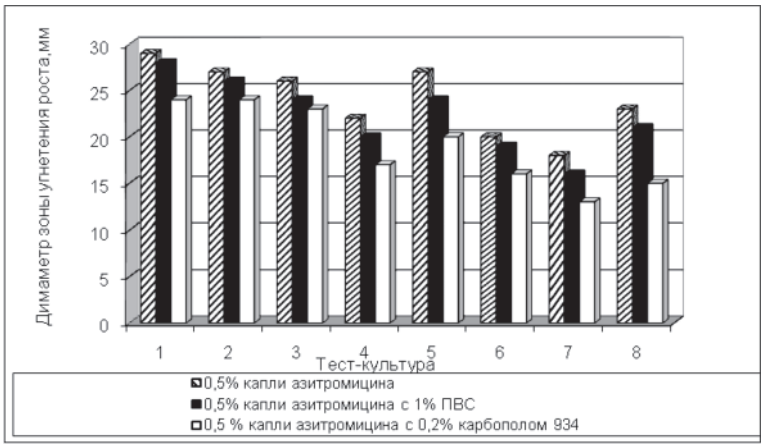


Рис. 2. Результаты оценки антимикробной активности капель азитромицина 0,5% концентрации с различными пролонгаторами. Перечень тест-культур микроорганизмов:
1 – Staphylococcus epidermidis Wood-46; 2 – Staphylococcus aureus 209 P;
3 – Staphylococcus aureus Type; 4 – Escherichia coli ATCC 25922;
5 – Salmonella gallinarum; 6 – Bacillus anthracoides – 96; 7 – Bacillus subtilis var $Л_2$*;*
8 – Pseudomonas aeruginosa ГИСК 453

Азитромицина дигидрата	0,5
Кислоты хлористоводородной 1М	1,5
Поливинилового спирта	1,0
Натрия хлорида	0,52
Бензалкония хлорида	0,01
Фосфатного буфера (pH =7,4)	98,0

Нами предложна технологическая схема производства офтальмологических капель азитромицина, представленная на рис. 3.

Для производства глазных капель используют реактор, изготовленный из нержавеющей стали, снабженный мешалкой якорного или рамного типа, паровой рубашкой. В реактор загружают воду для инъекций и необходимое количество ПВС. Включают систему перемешивания и нагрев паровой рубашки, температура поддерживается равной 40 °С. Процесс перемешивания ведут 10 ми-

нут, затем оставляют на 1 час при выключенной мешалке для гидратации молекул ПВС. После чего включают мешалку и доводят температуру до 95 °С. Перемешивание продолжают до полного растворения поливинилового спирта с образованием коллоидного раствора. Проводят стерилизацию раствора при 120 °С в течение 20 минут.

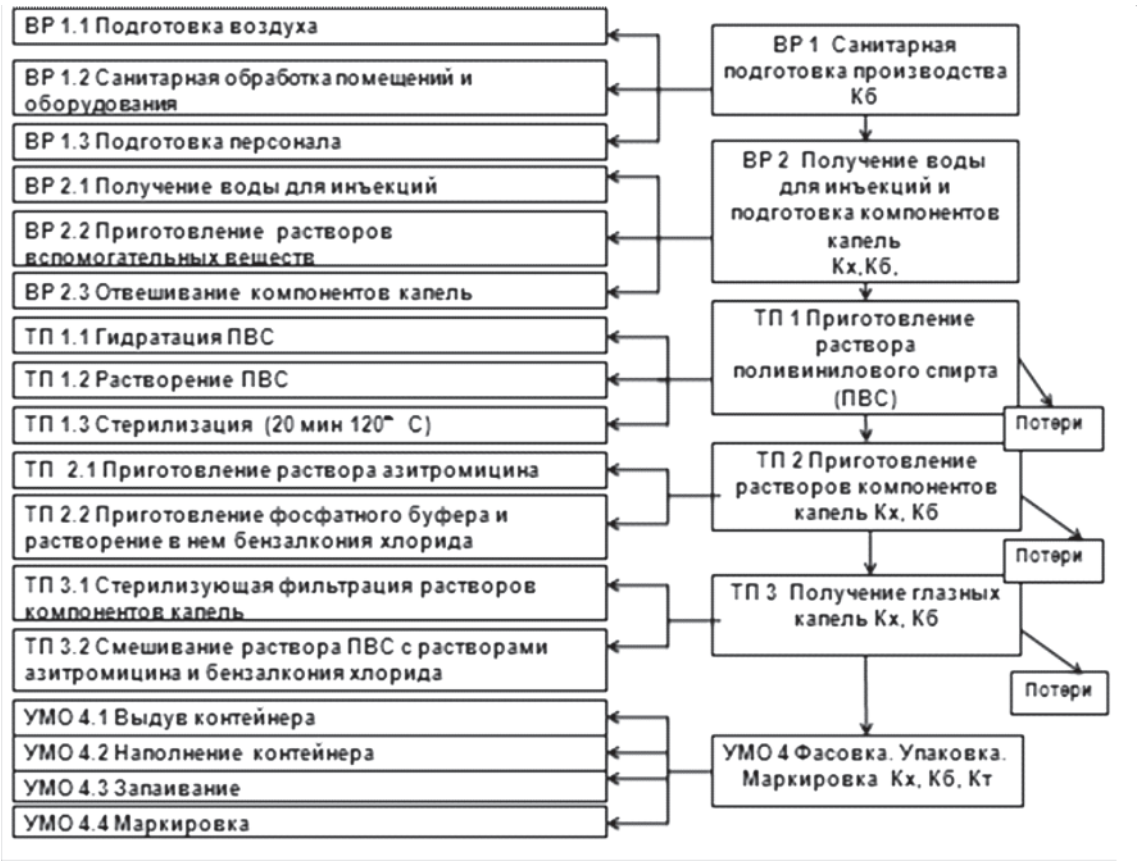


Рис. 3. Технологическая схема производства глазных капель азитромицина: Кх – контроль химический, Кб – контроль биологический, Кт – контроль технологический

Далее в смеситель загружают необходимое количество 1 М раствора соляной кислоты и частями, при перемешивании, добавляют субстанцию азитромицина. Перемешивание продолжают до полного растворения антибиотика. Затем в смеситель загружают необходимое количество воды для инъекций. Частями при перемешивании добавляют необходимое количество натрия гидрофосфата и калия гидрофосфата. Добавляют рассчитанное количество натрия хлорида и бензалкония хлорида. Перемешивают до полного растворения компонентов с образованием прозрачного раствора.

Растворы азитромицина и вспомогательных веществ, кроме раствора ПВС, подвергают стерилизующей фильтрации под вакуумом. Предварительную фильтрацию проводят через мембранные фильтры с отсекающей способностью не более 0,45 мкм. Затем растворы пропускают через мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм. Проводят смешивание растворов азитромицина и вспомогательных веществ с раствором ПВС. Систему перемешивают в течение 10 минут до получения однородного коллоидного раствора.

Для упаковки капель рекомендуется использовать упаковочные линии, работающие на основе технологии BFS (blow – f ill – seal): «выдув – наполнение – запаивание». Важнейшей особенностью технологии BFS является то, что три последовательных процесса: стерильное апирогенное формование контейнеров непосредственно из экструдированного полимера в охлаждаемой матрице, заполнение стерильным продуктом в атмосфере стерильного воздуха и герметичное запаивание – объединены в одной машине. Такое решение обеспечивает высокую технологичность процесса и максимальную защиту фасуемого геля от контаминации.

Таким образом, проведенные биофармацевтические и фармакотехнологические исследования позволили обосновать выбор 1% ПВС в качестве пролонгатора, а также предложить состав и технологическую схему производства глазных капель азитромицина. Выполненные микробиологические исследования показали эффективность разработанных капель против штаммов микроорганизмов, вызывающих бактериальные поражения глаз.

Список литературы

1. Майчук Ю.Ф. Лекарственная терапия бактериальных конъюнктивитов и кератитов // Consilium – medicum. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 24–29.

2. Майчук Ю.Ф. Колбиоцин, глазные капли и мазь. Пятнадцать лет в офтальмологической практике в России // РМЖ: Клиническая офтальмология. – 2006. – Т 7, № 1. – С. 43–47.

3. Chandler D. Topical treatment or prevention of ocular infections // Pat.U.S. № 0161250A1, 03.06.2008.

4. Khan M.A., Ahmad S.B. Molecular characterisation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from keratitis patients: a microbiological analysis // The British journal of ophthalmology. – 2010. – Vol. 94, № 8. – P. 994–998.

5. Vijay D.W., Beena I.K., Samanta M.K. Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems // Asian journal of Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 12–17.

6. Wagner R.S. Kinetics of kill of bacterial conjunctivitis isolates with moxifloxacin, a fluoroquinolone, compared with the aminoglycosides tobramycin and gentamicin // Clinical Ophtalmology. – 2010. – Vol. 2, №. 4. – P. 41–45.

7. Yasmin S., Rahul J., Aqil M. Advances in Ophthalmic Drug Delivery Systems : Part I // Pharmaceutical Reviews. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 564–584.

Рецензенты:

Молчанов Геннадий Иванович, д.фарм.н., профессор кафедры «Социально-гуманитарные науки», Филиала ГОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет» Пятигорск;

Околов Виктор Леонидович, д.м.н., врач высшей категории, зав. хирургическим отделением МУЗ «Поликлиника №1» Пятигорска.

WORKING OUT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE EYE DROPS CONTAINING AZITHROMYCIN

Gusov R.M. ,Stepanova E.F.

GOU VPO «Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk», e-mail: 393332@rambler.ru

The choice of prolonging polymer for eye drops azithromycin by means of a dialysis method is proved. The structure of eye drops with azithromycin is offered and the technological scheme of their manufacture is developed. Antimicrobic activity of offered drops by a diffusion method in an agar is studied.

Keywords: azithromycin, eye drops, bacterial conjunctivitis, the technological scheme, antimicrobic activity

УДК 615.33-577.180.62

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM (СЕМ. FABACEAE)

[1]Федорова Ю.С., [1]Кузнецов П.В., [1]Сухих А.С., [2]Карелина О.А., [3]Герасимова Р.Н.

[1]Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, e-mail: suhih_as@list.ru;

[2]НИИ Биологии и Биофизики,

[3]МЛПУ «Городская детская больница №1», Томск

В статье приведены данные антибактериальной активности некоторых фитопрепаратов растения рода Hedysarum на тест-культуры (Pseudomonas aeruginosa, Escherihia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia). Наиболее выраженная антибактериальная активность отмечена у экстрактов корней копеечников чайного и забытого. Изученные фитопрепараты копеечников (H. neglectum, H. theinum) показали более выраженное противомикробное действие по сравнению с эффектами некоторых антибиотиков-стандартов.

Ключевые слова: антибактериальная активность, фитопрепараты растений рода копеечник

В настоящее время доказано, что многие микроорганизмы обладают резистентностью по отношению к большому количеству антибиотиков и, в некоторых случаях, для достижения терапевтического эффекта необходимо повышение дозы препарата, что может отрицательно повлиять на организм. Поэтому, на наш взгляд, является весьма актуальным поиск альтернативных растительных средств с подобным антибактериальным эффектом и отсутствующей к ним устойчивости штаммов микроорганизмов.

Род копеечник (Hedysarum) относится к семейству бобовых (Fabaceae) и насчитывает более 250 видов. В России произрастает более 100 видов данного растения [1]. Копеечники обладают широким спектром фармакологических эффектов: противовоспалительное, противоопухолевое, иммуностимулирующее, тонизирующее действие и др. [2, 3, 4], а также у некоторых представителей данного рода обнаружена противовирусная и антибактериальная активности [5]. По данным M. Kubo и соавторов, выделенный из бензольной фракции корней H. polybotrys птерокарпан проявил антибактериальное действие. Минимальная ингибирующая концентрация для Mycobacterium tuberculous составила 10 мкг/мл [6].

Ранее в нашей работе [7] мы сообщали об антимикробной активности некоторых видов копеечников. Было установлено, что наиболее выраженным противомикробным действием обладает водно-спиртовый экстракт, полученный из копеечника забытого – 83% эффекта; копеечник чайный показал 50% эффекта, копеечник альпийский – 16,6% эффекта. По предварительным данным, найденные противомикробные эффекты определяются конденсированными (олигомерными) танинами [7].

По сведениям В.А. Бандюковой, антибактериальная активность обусловлена также наличием флавоноидов в растениях данного вида [8].

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка антибактериального действия фитопрепаратов (ФП), полученных из корней растений рода копеечника (H. theinum, H. neglectum, H. alpinum) по

сравнению с 1%-м раствором танина, а также с некоторыми препаратами антибиотиков (гентамицина сульфат, азитромицин).

Материалы и методы исследования

При изучении антимикробной активности фитопрепаратов растений рода Hedysarum сем. Fabaceae использовали классические микробиологические методы – метод культивирования микроорганизмов на среде с добавлением ФП, метод рассева петлей (посев штрихами) и определение антибиотикочувствительности стандартизированным методом Керби-Бауэра (оригинальный диско-диффузионный метод) [9].

В работе были использованы 4 штамма микроорганизмов. Микроорганизмы относились к следующим семействам: Enterobacteriaceae представлено Escherichia coli (1 штамм) и родам Klebsiella pneumoniae (1 штамм); семейство Pseudomonaceae – Pseudomonas aeruginosa (1 штамм); семейство Coccaceae – Staphylococcus aureus (1 штамм). Посев микроорганизмов осуществляли методом рассева петлей на питательный агар, содержащий исследуемые фитопрепараты. Тест-культуры суточных микроорганизмов были взяты в последовательном разведении (1:100.000.000, 1:100.000, 1:100). Приготовление испытуемого штамма бактерий тест-культур осуществлялся по стандарту 1 млрд микробных клеток в 1 мл.

В качестве контроля высевали тест-культуры, взятые в тех же разведениях на питательные среды с добавлением 1%-го раствора танина (ФП №1). Результаты опыта отмечали после 24 ч. инкубирования в термостате при температуре 37 °С .В дальнейшем определяли чувствительность микроорганизмов к антибиотикам гентамицина сульфату, азитромицину взятых в концентрации 20 мкг/мл методом диско-диффузионным и исследуемым ФП. Всего в работе было взято по 8 чашек Петри с питательным агаром на 1 исследуемый штамм. В опытной серии представлено 6 ФП: копеечник чайный (производитель г. Томск, Россия, ФП №2), копеечник чайный (производитель Китай, ФП №3), «Красный корень» (производитель г. Бийск, Россия, ФП №4), водно-спиртовые экстракты копеечника забытого (ФП №5), копеечника чайного (ФП №6), копеечника альпийского (ФП №7) приготовленных по оригинальной авторской методике (решение о выдаче патента РФ на изобретение от 24.05.2010 г.). ФП №2 и ФП №3 любезно предоставлены д-р фарм. наук, проф. Николаевой Л.А. (Санкт-Петербург). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистического пакета Statistica 6,0 (Stat Soft, Inc). Сравнение величин в случае нормального распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, наиболее активными в отношении P. aeruginosa оказались экстракты копеечника чайного и копеечника забытого. В отношении S. aureus более высокую антибактериальную активность проявили ФП копеечников чайного, альпийского, забытого и капли «Красный корень» (г. Бийск, Россия). Наибольшее ингибирующее влияние на K. pneumonia показали экстракты копеечника чайного, забытого и капли «Красный корень» (г. Бийск, Россия). Высокая противомикробная активность в отношении E. coli была отмечена у ФП «Красный корень» и экстракта копеечника забытого. С другой стороны, наше исследование показало, что наименьшим эффектом обладают экстракты копеечника альпийского и копеечника чайного (г. Томск, Россия). Полисахарид, содержащий экстракт копеечника чайного (Китай), не проявил никакой антибактериальной активности в отношении выбранных штаммов микроорганизмов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты сравнения чувствительности штаммов микроорганизмов к фитопрепаратам (%)

Тест-культура	Фитопрепараты						
	Раствор танина 1% (ФП №1)	Копеечник чайный (ФП №2)	Копеечник чайный (ФП №3)	Капли «красный корень» (ФП №4)	Копеечник забытый (ФП № 5)	Копеечник чайный (ФП № 6)	Копеечник альпийский (ФП № 7)
Pseudomonas aeruginosa	100%	40% *	0% *	40% *	100%	100%	30%*
Escherichia coli	0%	40% *	0%	99% *	90% *	50% *	0%
Staphylococcus aureus	100%	40% *	0% *	79%*	80% *	100%	90%
Klebsiella pneumoniae	0%	15% *	0%	100%*	100% *	100% *	0%

Примечание:

* – достоверные отличия данных по отношению к 1%-му раствору танина при $p < 0,05$

100% – максимальная чувствительность штамма микроорганизма к фитопрепарату (гибель штамма)

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что P. aeruginosa обладает чувствительностью во всех разведениях по отношению к ФП №1, №5, №6. K. pneumoniae проявила наибольшую чувствительностью во всех разведениях по отношению к ФП №4, №5, №6. S. aureus показал максимальную чувствительность во всех разведениях по отношению к ФП №1, №6, а также чувствительность в разведениях 100.000 и 100 по отношению к ФП №5, №7. E. coli чувствительна в разведениях 100.000 и 100 по отношению к ФП №4, №5, а также наблюдается умеренная устойчивость во всех разведениях по отношению к ФП №6 (см. табл. 2).

Таблица 2

Влияние фитопрепаратов на рост суточных микроорганизмов, взятых в последовательном разведении (1:100.000.000, 1:100.000, 1:100)

№ ФП	Тест-культура											
	Pseudomonas aeruginosa			Escherichia coli			Staphylococcus aureus			Klebsiella pneumoniae		
	100.000.000	100.000	100	100.000.000	100.000	100	100.000.000	100.000	100	100.000.000	100.000	100
№1	–	–	–	+	+	+	–	–	–	+	+	+
№2	±	±	–	+	±	±	+	±	±	+	+	–
№3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
№4	+	±	±	±	–	–	+	±	–	–	–	–
№5	–	–	–	+	–	–	±	–	–	–	–	–
№6	–	–	–	±	±	±	–	–	–	–	–	–
№7	+	+	–	+	+	+	+	–	–	+	+	+

Примечание: (+) – устойчивость штамма микроорганизма (рост); (–) – чувствительность штамма микроорганизма (гибель); (±) – умеренная устойчивость штамма микроорганизма;

ФП №1 – Раствор танина 1% (контроль); ФП №2 – Копеечник чайный производства г. Томск, Россия; ФП №3 – Копеечник чайный производства Китай; ФП №4 – Капли «красный корень» производства г.Бийск, Россия; ФП №5 – Копеечник забытый, приготовленный по оригинальной авторской методике; ФП №6 – Копеечник чайный, приготовленный по оригинальной авторской методике; ФП №7 – Копеечник альпийский, приготовленный по оригинальной авторской методике.

Полученные экспериментальные данные сравнительного анализа антибактериального действия ФП (H. theinum, H. neglectum) с препаратами антибиотиков широкого спектра действия (гентамицина сульфат, азитромицин) по сравнению контролем представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты сравнения антибактериальной активности фитопрепаратов и антибиотиков (%)

Тест-культура	ФП			Антибиотик	
	Раствор танина 1%	Копеечник забытый	Копеечник чайный	Гентамицина сульфат	Азитромицин
Pseudomonas aeruginosa	100%	100%	100%	26%*	0%*
Escherichia coli	0%	90%*	50%*	30%*	0%
Staphylococcus aureus	100%	80%*	100%	80%*	100%
Klebsiella pneumoniae	0%	100%*	100%*	100%*	0%

Примечание:
100% – максимальная чувствительность штамма микроорганизма к ФП и антибиотику
* – достоверные отличия данных по отношению к 1%-му раствору танина при $p < 0,05$.

Наиболее активным является ФП, полученный из корней H. neglectum, он угнетал рост всех штаммов бактерий на 80–100%. Экстракт корней H. theinum показал наибольший эффект ингибирующего влияния на P. aeruginosa, S. aureus, K. pneumonia и наименьший на E. coli. Гентамицина сульфат проявил широкий диапазон активности от 26% (P. aeruginosa) до 100% (K. pneumonia). Азитромицин активен только в отношении S. aureus (100% эффекта). Обобщенные данные представлены в табл. 3.

Таким образом, изученные ФП копеечников, по нашим данным, обладают достаточно выраженным противомикробным действием по сравнению с эффектами антибиотиков-стандартов, стандартом танина и полисахаридного комплекса копеечника чайного (Китай).

Заключение

Впервые проведено сравнительное исследование антибактериального действия ФП из некоторых видов копеечника на 4 тест-культурах (P. aeruginosa, E. coli, S. aureus, K. pneumonia). Наиболее выраженная антибактериальная активность определена у экстрактов, полученных из корней копеечников забытого и чайного. Копеечник чайный (Китай), по результатам исследования, не обладает противомикробным действием в отношении данных тест-культур.

Указанные растительные ФП показывают, в целом, более высокую антибактериальную активность, чем антибиотики-стандарты. Обнаруженная нами антибактериальная активность требует дальнейшего углубленного исследования с использованием более широкого спектра штаммов микроорганизмов.

Список литературы

1. Положия А.В. Флора Сибири Fabaceae (Leguminosae) / А.В. Положия, Л.И. Малышева. – Новосибирск: Наука, 1994. – Т. 9. – С. 280.

2. Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П. Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных новообразований. – Томск, 2000. – 130 с.

3. Wang W., You C., Wang C., Ни J., Zheng H. Effect of Radix hedysari total saponins on mouse immunocytes and relation with CaM levels in cells. // Lanzhou Daxue Xuebao, Ziran Kexueban. – 2000. – V. 36, №5. – P. 107–111.

4. Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты: учебное пособие / ред. С.Е. Дмитрук. – Томск 2004. – Ч. 2. – С. 126–127.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. – М.: РИА «Новая волна», 2007. – С. 896.

6. Studies on the Chiese crude drug haunggi. I. Isolation of an antibacterial compound from Hnggi (Hedysarum polysaccharide) / M. Kubo, T. Odani, S. Hotta, S. Arichi, K. Wamba // Shoyakugaku Zasshi. – 1977. –Vol. 31, №1. – P. 82–86.

7. О сравнительной оценке микробиологической активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода Hedysarum (сем. Fabaceae) / Ю.С. Федорова, П.В. Кузнецов, Р.Н. Герасимова и др. // Вестник РАЕН (ЗСО). – 2009. – С. 57–60.

8. Бандюкова В.А. Антибактериальная активность извлечений из некоторых видов цветковых растений / В.А. Бандюкова, О.А. Андреева // Раст. Ресурсы. – 1990. – Вып. 2. – С. 169–177.

9. Bauer A.W., Kirby W.M.M., Sherris J.C., Turck M // Am. J. Clin. Path. – 1966. – Vol. 45. – P. 493–496.

10. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1980. – С. 293.

Рецензенты:

Степанова Элеонора Федоровна, д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава»;

Черкасова Т.Г., д.хим. н., профессор кафедры общей и неорганической химии, ГОУ ВПО КузГТУ, Кемерово;

Кривова Н.А., д.б.н., профессор, директор НИИББ, Томск.

COMPARATIVE ESTIMATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY FITOPREPARAT FROM SOME KINDS OF PLANTS SORT HEDYSARUM (FAM. FABACEAE)

[1]Fedorova U.S., [1]Kuznetsov P.V., [1]Sukhikh A.S., [2]Karelina O.A., [3]Gerasimova R.N.

[1]Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo,
e-mail: suhih_as@list.ru;
[2]Scientific Research Institute Biology and Biophysics;
[3]City children's hospital №1», Tomsk

In article the data on antibacterial activity of the some people fito preparations plants of sort Hedysarum on the test – cultures (Pseudomonas aeruginosa, Escherihia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia) are resulted. The most expressed antibacterial activity is marked at extracts of roots Hedysarum theinum and H. neglectum. Investigated fito preparations received from (H. neglectum, H. theinum) have shown more expressed anthymicrobic action in comparison with effects of some antibiotics of standards.

Keywords: antibacterial activity, fito preparations plants of a sort Hedysarum

■ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРА ■

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера **по медицинским, биологическим, техническим, педагогическим, химическим, экономическим и сельскохозяйственным наукам.**

По медицинским наукам принимаются статьи по следующим специальностям:

14.00.01 Акушерство и гинекология
14.00.02 Анатомия человека
14.00.03 Эндокринология
14.00.04 Болезни уха, горла и носа
14.00.05 Внутренние болезни
14.00.06 Кардиология
14.00.07 Гигиена
14.00.08 Глазные болезни
14.00.09 Педиатрия
14.00.10 Инфекционные болезни
14.00.11 Кожные и венерические болезни
14.00.13 Нервные болезни
14.00.14 Онкология
14.00.15 Патологическая анатомия
14.00.16 Патологическая физиология
14.00.18 Психиатрия
14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия
14.00.20 Токсикология
14.00.21 Стоматология
14.00.22 Травматология и ортопедия
14.00.24 Судебная медицина
14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология
14.00.26 Фтизиатрия
14.00.27 Хирургия
14.00.28 Нейрохирургия
14.00.29 Гематология и переливание крови
14.00.30 Эпидемиология
14.00.31 Химиотерапия и антибиотики
14.00.32 Авиационная, космическая и морская медицина
14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение
14.00.35 Детская хирургия
14.00.36 Аллергология и иммунология
14.00.37 Анестезиология и реаниматология
14.00.39 Ревматология
14.00.40 Урология
14.00.41 Трансплантология и искусственные органы
14.00.43 Пульмонология
14.00.44 Сердечно-сосудистая хирургия
14.00.45 Наркология
14.00.46 Клиническая лабораторная диагностика
14.00.47 Гастроэнтерология

14.00.48 Нефрология
14.00.50 Медицина труда
14.00.51 Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия
14.00.52 Социология медицины
14.00.53 Геронтология и гериатрия

По техническим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

05.02.00 Машиностроение и машиноведение
05.03.00 Обработка конструкционных материалов в машиностроении
05.04.00 Энергетическое, металлургическое и химическое машиностроение
05.05.00 Транспортное, горное и строительное машиностроение
05.09.00 Электротехника
05.11.00 Приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы
05.12.00 Радиотехника и связь
05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление
05.16.00 Металлургия
05.17.00 Химическая технология
05.18.00 Технология продовольственных продуктов
05.20.00 Процессы и машины агроинженерных систем
05.21.00 Технология, машины и оборудование лесозаготовок, лесного хозяйства, деревопереработки и химической переработки биомассы дерева
05.22.00 Транспорт
05.23.00 Строительство
05.26.00 Безопасность деятельности человека

По педагогическим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

13.00.01 Общая педагогика, история педагогики и образования
13.00.02 Теория и методика воспитания (по областям и уровням образования)
13.00.05 Теория, методика и организация социально-культурной деятельности
13.00.08 Теория и методика профессионального образования

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

2. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

3. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

4. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной статьи – не более 10 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

5. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

6. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

7. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках.

Реферат объемом до 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт - курсив, размер шрифта - 10 пт.

Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

8. Обязательное указание места работы всех авторов, их должностей и контактной информации.

9. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

10. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

11. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

12. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

13. В редакцию направляются материалы статьи, сопроводительное письмо, 2 сканированные сторонние рецензии (докторов наук), экспертное заключение. Возможно представление электронных вариантов документов (в том числе сканированных копий сопроводительного письма, рецензии) по электронной почте edition@rae.ru. Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

14. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

15. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.

16. Рукописи статей, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616. 711- 002- 07

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Степанова Э.Ф., Гусов Р.М., Погребняк А.В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33) elf@megalog.ru

Проведен анализ результатов микробиологических исследований в отношении посевов контаминированного материала, взятого из глаз пациентов, страдающих инфекционными поражениями глаз. С использованием методов квантовой химии и молекулярной механики проведены расчеты по оптимизации геометрии молекулы азитромицина и рассчитаны значения некоторых физико-химических дескрипторов, характеризующих параметры его молекулы и прогнозирующих биофармацевтические особенности объекта.

Ключевые слова: азитромицин, лекарственные формы

SUBSTANTIATION OF POSSIBILITY OF USE AZITHROMYCIN AS THE OPERATING COMPONENT IN OPHTHALMOLOGIC MEDICINAL FORMS

Stepanova E.F., Gusov R.M., Pogrebnjak A.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk
Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, avenue of Kirov, 33) elf@megalog.ru

The analysis of results microbiological research concerning crops of the contaminated material taken of eyes of the patients, eyes suffering by infectious defeats is carried out. With use of methods of quantum chemistry and the molecular mechanics calculations on optimisation of geometry of a molecule azithromycin are carried out and values of some physical and chemical descriptors characterising its parametres molecule and predicting biopharmaceutics features of object are calculated.

Key words: azithromycin, medicinal forms

Наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. Проблема оптимизации …

Список литературы

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т. В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P. J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P. J. Crawford, T. P. Barrett// Ref. Libr. – 1997. Vol. 3, № 58. – P. 75-85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T. P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. 1997. Vol. 3. № 58. P. 75-85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369-385.

Кузнецов А. Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340-342.

Монографии:

Тарасова В. И. Политическая история Латинской Америки : учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305-412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы : межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. — 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б. А. Современный экономический словарь / Б. А. Райзберг, Л. UJ. Лозовский, Е. Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. –М.:ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б. А., Лозовский Л. Ш., Стародубцева Е. Б. Современный экономический словарь. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ИНФРА-М, 2006. 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: Автореф. дис. канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В. И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис.... канд. полит, наук. – М.. 2002. – С. 54-55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф.. Ярославль, 2003. 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125-128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007)

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. — Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е. У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А. В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Проблема (раздел журнала) Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства, Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные заболевания, Социально значимые болезни и состояния, Восстановительная медицина, Медицинская психология, Подготовка кадров.

Класс статьи: 1) Оригинальное научное исследование, Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики, Фундаментальные исследования, Клинические и экспериментальные исследования Научный обзор. Дискуссия, История медицины, Обмен опытом, Наблюдения из практики, Практические рекомендации, Рецензия, Лекция Краткое сообщения, Юбилей, Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы диагностики, лечения, профилактики 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые лекарственные препараты, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится

Формальная характеристика статьи

Стиль изложения - хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы - (не) информативны, избыточны.

Рисунки - приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города)

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

Оплата издательских расходов составляет 2500 руб.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО Издательский дом «Академия Естествознания»

р/сч № 40702810500001022115

ИНН 5836621480

КПП 583601001

Банк получателя: Московский Филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

БИК 044552603

к/сч № 30101810400000000603

Назначение платежа: Издательские услуги (ФИО). НДС не облагается*

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8412) 56-17-69