

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 11 2011
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 1
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

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

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

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

Подписано в печать 19.10.2011

Формат 60х90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

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

Усл. печ. л. 30,25.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/11
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 Ефремов А.В. (Новосибирск)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казмирова 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)
д.м.н. Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

к.п.н. 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)

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)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калужнова 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)

Химические науки

д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 11 2011
Part 1
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

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gor'kova A.V. (Saratov)
Efremof A.V. (Novorossiysk)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terent'ev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novgorod)
Beliaev V.L. (St. Petersburg)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novgorod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Koryachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Petrov M.N. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Il'mushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kalyuzhnova N.Y. (Irkutsk)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СИСТЕМА «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ-АНТИОКСИДАНТОВ» В ОРГАНИЗМЕ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Арсланова Д.Р., Генинг С.О., Емелькин Н.В.</i>	13
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА К АЦЕТИЛХОЛИНУ ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ <i>Ананьев В.Н., Ананьева О.В., Ипполитов Е.В.</i>	17
МЕСТО ОТКРЫТОЙ ХИРУРГИИ ДГПЖ В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ <i>Баранцев Д.С.</i>	21
ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРОЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА <i>Бахмутова Ю.В., Процаев К.И., Позднякова Н.М.</i>	23
ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОГЕННЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ НАРУШЕНИИ ОСАНКИ <i>Бутова О.А., Кузякова Л.М.</i>	26
ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ <i>Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А.</i>	30
РАЗВИТИЕ ТКАНЕВОГО АЦИДОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ЕГО КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ <i>Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Васильева И.И.</i>	33
РОЛЬ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ВАЗОАКТИВНЫХ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЖЕННОСТИ К ПРЕЭКЛАМПСИИ <i>Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В.</i>	36
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ПЕРЕД НЕФРЭКТОМИЕЙ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ <i>Иванов А.П., Тюзиков И.А.</i>	39
К ВОПРОСУ О КЛАССИФИКАЦИИ ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ДУГИ АОРТЫ <i>Иванов А.А., Аракелян В.С.</i>	42
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ <i>Карпов С.М., Лубенец А.Е., Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М.</i>	46
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ЛЮДЕЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИБС <i>Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я., Кириченко Д.С., Покровский А.А., Оседко А.В., Говорун В.М., Котловский Ю.В.</i>	49
КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНАЯ СФЕРА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ИМЕЮЩИХ НАСЛЕДСТВЕННУЮ ПРЕДРАСПОЖЕННОСТЬ <i>Кураמיшина О.А., Крюкова А.Я.</i>	53
ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д.</i>	57

ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИМПЛАНТАЦИИ ИНОРОДНОГО ТЕЛА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС <i>Майбородин И.В., Шевела А.И., Баранник М.И., Кузнецова И.В., Егоров Д.В., Стрельцова Е.И.</i>	60
ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И РЕНАЛЬНОГО РИСКА В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК <i>Маркова А.В., Шварц Ю.Г.</i>	67
НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЗУС-ФАКТОРА И ПОЛА ПЛОДА ПО КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ <i>Мельников В.А., Маркелова А.Н., Тороповский А.Н., Тюмина О.В., Стулова С.В.</i>	72
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛО- И ПИЕЛОНЕФРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Колесникова Е.А., Клюев Д.А., Танкибаева Н.У.</i>	74
СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЦИТОВ ШЕЙНО-ГРУДНЫХ ГАНГЛИЕВ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ <i>Олендарь Н.В., Шорманов С.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В.</i>	78
МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА <i>Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Загородний А.С., Щеглов А.В.</i>	82
ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИСПЕКТРАЛЬНОГО ИНДЕКСА <i>Патрушев А.Ю., Морозов В.В., Степанов А.В.</i>	86
РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СД ПАТОЛОГИЕЙ НА ОСНОВЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА <i>Первов Ю.Ю., Рева И.В., Игнатьев С.В., Погорелов В.В., Разумов П.В., Игнатенко К.А., Голенкова Н.А., Ямамото Т., Нишикура К., Рева Г.В.</i>	90
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ПРИ ВНЕДРЕНИИ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА <i>Потапова М.В., Сабиров Л.Ф., Амиров Н.Б.</i>	99
ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Проданова Е.В., Рогожина И.Е., Махова Г.Е.</i>	103
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Прониченко Л.В., Маль Г.С.</i>	107
ПАРАМЕТРЫ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА У ОПЫТНЫХ СПАСАТЕЛЕЙ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ <i>Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П.</i>	111
ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ДИФФЕРОНОВ ГИАЛОЦИТОВ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА <i>Рева И.В., Ямамото Т., Рева Г.В.</i>	114

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С.</i>	122
ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ В ИЗМЕНЕНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ТРАВМ И УРАВНИВАНИЯ ДЛИНЫ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Свеишников А.А.</i>	126
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА И НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА <i>Соколова Л.П.</i>	131
ЧАСТОТА ЗНАЧЕНИЙ ЧИСЕЛ ФИБОНАЧЧИ В ПРОПОРЦИЯХ КОСТНЫХ СЕГМЕНТОВ КИСТИ РАЗНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ <i>Хайруллин Р.М., Ермоленко А.С., Филиппова Е.Н.</i>	137
РЕПАРАТИВНОЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ <i>Хвостова С.А.</i>	143
ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОЙ САМООБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ <i>Ходжаян А.Б., Агранович Н.В.</i>	149
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВАЦИИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН <i>Храмова И.А.</i>	154
ОЦЕНКА МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЕ <i>Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М., Карпов С.М.</i>	158
ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ (II ЭТАП) <i>Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М., Устинов М.С.</i>	161

Биологические науки

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ СТУДЕНТОК МЛАДШИХ КУРСОВ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОПРЕПАРАТА «СЕЛЕНЕС+» С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЗАНЯТИЯМИ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ АЭРОБИКОЙ <i>Алтынова Н.В., Панихина А.В., Кузьмина Н.А.</i>	166
ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ И СТЕРЕОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ В ОНТОГЕНЕЗЕ <i>Капустина В.И., Постникова О.А., Айдагулова С.В.</i>	170
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ ПОЧВЫ В ЧЕРНОЗЕМЕ ОБЫКНОВЕННОМ <i>Моисеева Т.С., Безуглова О.С., Морозов И.В.</i>	174
ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТЕОГЛИКАНОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС <i>Николаев А.А., Ветошкин Р.В., Логинов П.А.</i>	178
АДАПТАЦИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ ИЗМЕРЕНИИ ВРЕМЕНИ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ <i>Роженцов В.В., Полевицков М.М.</i>	181
ТРИХОМЫ ПЛОДА ДЁРЕНА БЕЛОГО (CORNUS ALBA L., CORNACEAE DUMORT.) <i>Созонова Л.И., Соломонова Е.В., Трусов Н.А.</i>	185

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИФИКАЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НА МОРФОГЕНЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ

Юлдашев Н.М., Нишантаев М.К., Сайдалиходжаева О.З., Жуманова Н.А.189

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПОЧВ ОБЪЕКТОВ РАЗМЕЩЕНИЯ ОТХОДОВ

Янтурин С.И., Прошкина О.Б., Кужина Г.Ш.194

Фармацевтические науки

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ДЖЕНЕРИКОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НАРУЖНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Володина Т.А., Жидкова Ю.Ю., Майорова А.В.198

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА ПОТРЕБИТЕЛЕЙ СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА

Кабакова Т.И., Андреева Н.А., Попова Е.А.202

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ТАУРИНОМ IN VITRO И ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ

Огай М.А., Степанова Э.Ф., Великанова Н.А.208

ИЗУЧЕНИЕ ВЯЗКОСТНЫХ СВОЙСТВ УПРУГОВЯЗКОПЛАСТИЧНЫХ ГОМОГЕННЫХ СИСТЕМ С ПРИРОДНЫМ МИНЕРАЛОМ – БИШОФИТ

Сысуев Б.Б., Степанова Э.Ф.212

Научные обзоры

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., Понукалин А.Н., Никитина В.В.,
Занкина О.В., Леонова М.Л.215

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А.221

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ227

CONTENTS

Medical sciences

THE SYSTEM «LIPIDPEROXIDATION-ANTIOXIDANTS» IN THE HOST-TUMOR IN CLINIC AND EXPERIMENT <i>Abakumova T.V., Gening T.P., Antoneeva I.I., Arslanova D.R., Gening S.O., Emelkin N.V.</i>	13
COMPARATIVE ANALYSIS OF REACTIVITY OF THE ARTERIES AND SMALL INTESTINE TO ACETYLCHOLINE AFTER 30 DAYS OF ADAPTATION TO COLD <i>Ananay V.N., Ananay O.V., Ippolitov E.V.</i>	17
VENUE OPEN SURGERY BPH IN MODERN UROLOGY <i>Barantsev D.S.</i>	21
CYTOKINE STATUS IN THE CONTEXT OF DEVELOPMENT OF POLIMORBIDITY IN ELDERS SUFFERED WITH CHRONIC PODAGRA AND DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE <i>Bakhmutova J.V., Prashchayev K.I., Pozdnjakova N.M.</i>	23
ONTOGENETIC FLUCTUATIONS BIOGENIC MACRO- AND MICROELEMENTS AND THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AT POSTURE VIOLATION <i>Butova O.A., Kuzjakova L.M.</i>	26
RISK FACTORS DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID AT PRIMIGRAVIDA <i>Glukhova T.N., Salov I.A., Arzhaeva I.A.</i>	30
THE DEVELOPMENT OF TISSUE ACIDOSIS, IN THE LIVER OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE <i>Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Vasileva I.I.</i>	33
ROLE OF GENE-GENE INTERACTIONS OF VASOACTIVE GENES IN THE FORMATION OF PREDISPOSITION TO PREECLAMPSIA <i>Zavarin V.V., Kalinkin M.N., Radkov O.V.</i>	36
EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF ADVANTAGES OF KIDNEY RESECTION BEFORE NEPHRECTOMY IN RENAL TUMOR <i>Ivanov A.P., Tyuzikov I.A.</i>	39
TO THE QUESTION ON CLASSIFICATION OF CONGENITAL DEFORMATION OF ARCH OF AORTA <i>Ivanov A.A., Arakelyan V.S.</i>	42
KOGNITIVE OF INFRINGEMENTS IN THE ACUTE PERIOD OF THE CRANIOCEREBRAL TRAUMA AT CHILDREN <i>Karpov S.M., Lubenec A.E., Christoforand D.U., Sharipov E.M.</i>	46
POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE <i>Kotlovskiy M.U., Kotlovskaya O.S., Osedko O.Y., Kirichenko D.A., Pokrovskiy A.A., Osedko A.V., Govorun V.M., Kotlovskiy U.V.</i>	49
CLINICAL-ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS AND EMOTIONAL-PERSONAL SPHERE OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER WITH HEREDITARY PREDISPOSITION <i>Kuramshina O.A., Kryukova A.Y.</i>	53
FEATURES OF VEGETATIVE STATUS AT TEENAGERS WITH A BRONCHIAL ASTHMA <i>Lebedenko A., Tarakanova T.</i>	57

THE EFFECT OF INTERLEUKIN-2 AND IMPLANTATION OF FOREIGN BODY ON CHANGES OF RAT TISSUES AND REGIONAL LYMPH NODES <i>Maiborodin I.V., Shevela A.I., Barannick M.I., Kusnetsova I.V., Egorov D.V., Strel'tsova E.I.</i>	60
FLUCTUATION OF FACTORS OF CARDIOVASCULAR AND RENAL HAZARD DURING 12 MTH FOR SICK OF THE ARTERIAL HYPERTONIA AND THE DIABETES MELLITUS 2 PHYLUMS DEPENDING ON CLINICAL CHARACTERISTICS <i>Markova A.V., Shwartz Y.G.</i>	67
NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF THE RH FACTOR AND SEX OF THE FETUS BY BLOOD OF PREGNANT WOMAN <i>Melnikov V.A., Markelova A.N., Toropovskij A.N., Tjumina O.V., Stulova S.V.</i>	72
PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF BLOOD ERYTHROCYTES AT PATIENS WITH GLOMERULONEPHRITIS AND PYELONEFRITIS ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION <i>Muravleva L.E., Molotov-Lushansyi V.B., Kolesnikova E.A., Kluev D.A., Tankibayeva N.U.</i>	74
COMPARATIVE MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF NEUROCYTES OF CERVICOTHORACIC GANGLIONS IN TERM AND PRETERMNEWBORN <i>Olander N.V., Shormanov S.V., Dashichev K.V., Kulibina O.V.</i>	78
MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL LICHEN PLANUS <i>Oskolsky G.I., Zagorodnaya E.B., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Zagorodny A.C., Scheglov A.V.</i>	82
THE EVALUATION OF THE ADEQUACY OF ANESTHESIA DURING LAPAROSCOPIC OPERATION USING BISPECTRAL INDEX <i>Patrushev A.Y., Morozov V.V., Stepanov A.V.</i>	86
THE RESULTS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR STOMATOLOGICAL PATIENTS WITH INSULAR DIABETES ON BASIS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF LOCAL IMMUNE HOMEOSTASIS <i>Pervov J.J., Reva I.V., Ignatjev S.V., Pogoreliy V.V., Razumov P.V., Ignatenko K.A., Golenkova N.A., Yamamoto T., Nishikura K., Reva G.V.</i>	90
ESTIMATION OF EFFICIENCY ACTIVITY MEDICAL ESTABLISHMENT AT INTRODUCTION THE SYSTEM MANAGEMENT OF QUALITY <i>Potapova M.V., Sabirov L.F., Amirov N.B.</i>	99
DOPPLER STUDY ASSISMENT OF EFFECTIVENESS OF NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY IN PATIENTS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY <i>Prodanova E.V., Rogozhina I.E., Makhova G.E.</i>	103
STARTFRAGMENT FEATURES OF INFLUENCE OF THERAPY OF CALCIUM ANTAGONIST OF DIFFIRENT CHEMICAL GRUPS IN PATIENT WITH ARTERIAL HIPERTENTION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE <i>Pronichenko L.V., Mal G.C.</i>	107
THE PARAMETERS OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PROBE IN EXPERIENCED RESCUERS WITH A HIGH LEVEL OF STRESS RESISTANCE <i>Pukhnyak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P.</i>	111
PHENOTYPES THE HYALOCYTES DIFFERONS IN VITREOUS BODY OF THE HUMAN EYES <i>Reva I.V., Yamamoto T., Reva G.V.</i>	114
THE BASIC TENDENCIES OF INITIAL DESEASE OF CHILDREN IN THE ASTRAKHAN AREA <i>Romankova J.N., Adzhigerimova G.S., Yaroslavtsev A.S.</i>	122

THE MAIN LEGITIMACIES IN FLUCTUATION OF MINERAL TIGHTNESS OF BONES OF THE ATOMY AFTER INJURIES AND EQUALIZATION OF THE LENGTH OF EXTREMITIES	
<i>Sveshnikov A.A.</i>	126
FUNCTIONAL ACTIVITY AND METABOLISM OF BRAIN IN CASES OF COGNITIVE IMPAIRMENTS OF VARIOUS ORIGIN	
<i>Sokolova L.P.</i>	131
THE FREQUENCY OF FIBONACCI NUMBERS VALUES IN BONE SEGMENTS PROPORTIONS OF DIFFERENT MORPHOLOGICAL TYPES OF HAND	
<i>Khairullin R.M., Ermolenko A.S., Filippova E.N.</i>	137
REPARATIVNOE KOSTEOBRAZOVANIE AFTER FRACTURES IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS	
<i>Chvostova S.A.</i>	143
ESPECIALLY THE EFFECTIVE SAMOOBRAZOVATEL'NOJ OF STUDENTS IN A MEDICAL UNIVERSITY	
<i>Hodzhayan A.B., Agranovich N.V.</i>	149
MONOCYTES/MACROPHAGES AROUSAL IN CASE OF INFLAMMATORY DISEASE OF UTERINE APPENDAGES IN WOMEN	
<i>Khramova I.A.</i>	154
ESTIMATION CEREBRAL OF DYSFUNCTION AT CRANIOFACIAL TO THE TRAUMA	
<i>Christoforando D.U., Sharipov E.M., Karpov S.M.</i>	158
HEART RATE DYNAMICS DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY (II STAGE)	
<i>Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M., Ustinov M.S.</i>	161

Biological sciences

THE BECOMING AND DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL SYSTEMS OF JUNIOR STUDENTS IN FORMATION IN THE PERIOD OF ADAPTATION WITH THE COMPLEX USAGE OF THE BIOMEDICINE BIOPREPARATION «SELENIUM+» AND OPTIONAL CLASSES OF HEALTHY AEROBICS	
<i>Altynova N.V., Panikhina A.V., Kuzmina N.A.</i>	166
ELECTRON-MICROSCOPIC AND STEREOLOGICAL ANALYSIS OF LIVER STELLATE CELLS POPULATION IN ONTOGENESIS	
<i>Kapustina V.I., Postnikova O.A., Aidagulova S.V.</i>	170
DETERMINATION OF SOIL PARTICLE DENSITY OF ORDINARY CHERNOZEM	
<i>Moiseeva T.S., Bezuglova O.S., Morozov I.V.</i>	174
IMMUNOCHEMICAL ANALYSIS EPIDIDYMIS AND TESTICULAR PROTEOGLYCANS OF THE RATS	
<i>Nikolaev A.A., Vetochkin R.V., Loginov P.V.</i>	178
ADAPTATION OF VISUAL ANALYZER IN THE MEASUREMENT OF TIME VISUAL PERCEPTION	
<i>Rozhentsov V.V., Polevshnikov M.M.</i>	181
TRICHOMS OF WHITE DOGWOODS FRUIT (CORNUS ALBA L., CORNACEAE DUMORT.)	
<i>Sozonova L.I., Solomonova E.V., Trusov N.A.</i>	185
THE INFLUENCE OF THE INTENSIFICATION OF FREE RADICAL LIPIDIC PEROXIDATION ON MORPHOGENETIC ACTIVITY OF LYMPHOCYTES	
<i>Yuldashev N.M., Nishantaev M.K., Saydalikhodjaeva O.Z., Jumanova N.A.</i>	189

ESTIMATION OF SOIL TOXICITY WASTE DISPOSAL FACILITIES

Yanturin S.I., Proshkina O.B., Kuzhina G.S. 194

Pharmaceutical sciences

POSSIBILITY TO USE PHYTOCOMPOSITIONS AND GENERIC DRUGS
FOR THE DEVELOPMENT OF EXTERNAL SOFT MEDICAL FORMS OF REPAIRING ACTIONS

Volodina T.A., Zhidkova U.U., Majorova A.V. 198

THE RESULTS OF SOCIOLOGICAL SURVEY OF CONSUMERS
OF OTC SEDATIVE MEDICINES

Kabakova T.I., Andreeva N.A., Popova E.A. 202

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES DEVELOPED THROUGH A SKIN THE PLASTER
WITH ТАУРИНОМ IN VITRO AND IK-SPECTROSCOPY

Ogaj M.A., Stepanova E.F., Velikanova N.A. 208

STUDYING VISCOSITY PROPERTIES OF ELASTIC-IS VISCOUS-PLASTIC HOMOGENEOUS
SYSTEMS WITH THE NATURAL MINERAL BISCHOFITE

Sysuev B.B., Stepanova E.F. 212

Scientific reviews

DIAGNOSTIC VALUE OF STUDY VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR IN SERUM

*Zakharova N.B., Durnov D.A., Mikhailov V.Y., Ponukalin A.N., Nikitina V.V.,
Zankina O.V., Leonova M.L.* 215

THE TREATMENT OF COMPLICATED CERVICAL CANCER TODAY

Shanazarov N.A. Nalgieva F.H. 221

RULES FOR AUTHORS 227

УДК 616-006: 612.62

СИСТЕМА «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ-АНТИОКСИДАНТОВ» В ОРГАНИЗМЕ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Арсланова Д.Р.,
Генинг С.О., Емелькин Н.В.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск,
e-mail: Naum-53@yandex.ru

При обследовании больных первичным раком яичников, находящихся на I–IV стадии по FIGO, и экспериментального канцерогенеза на модели асцитной опухоли яичников крыс, оценивали состояние системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» в плазме крови и эритроцитах. Для этого определяли концентрацию малонового диальдегида, активность каталазы, глутатион-редуктазы и супероксиддисмутазы. Установлено нарастание уровня малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах в динамике опухолевой прогрессии, как в клинике, так и эксперименте. Активность ферментативного звена антиоксидантной системы была разнонаправленной и позволяет предполагать переход системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» в организме-опухоленосителе на более высокий уровень функционирования, что возможно является результатом мембранотоксической активности опухолевых клеток.

Ключевые слова: рак яичников, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

THE SYSTEM «LIPIDPEROXIDATION-ANTIOXIDANTS» IN THE HOST-TUMOR IN CLINIC AND EXPERIMENT

Abakumova T.V., Gening T.P., Antoneeva I.I., Arslanova D.R., Gening S.O., Emelkin N.V.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: Naum-53@yandex.ru

At inspection of the sick of a primary cancer ovary which are on I-IV stages on FIGO, and an experimental carcinogenesis on model ascitic tumors of ovaries of rats, estimated a system condition «lipidperoxidation-antioxidants» in a blood plasma and erythrocytes. For this purpose defined concentration malondialdehyde, activity of a catalase, glutathione-reductase and superoxide dismutase. Level increase malondialdehyde in a blood plasma and erythrocytes in dynamics of a tumoral progression, as in clinic, and experiment is established. Activity of an enzymatic link of antioxidant system was differently directed and allows to assume system transition « lipidperoxidation-antioxidants» in an host-tumor on higher level of functioning that probably grows out membranotoxic of activity of tumoral cells.

Keywords: cancer ovaries, lipidperoxidation, antioxiadic system

Активированные кислородные метаболиты (АКМ) являются обязательными компонентами нормального функционирования клеток [3]. Они играют важную роль в регуляции активности ферментов, поддержании стабильности мембран, транскрипции некоторых генов, являются необходимыми элементами функционирования ряда медиаторных систем и выступают в качестве посредников в формировании клеточного ответа [7].

Антиоксидантная система (АО) в клетке является иерархической и представлена не менее, чем тремя уровнями (ступенями) защиты. Первый и наиболее эффективный – антикислородный, реализован в виде митохондриального дыхания. Второй ступенью АО системы в клетке является антирадикальная ступень, предназначенная для ингибирования свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Определенная категория естественных соединений выполняет функцию инактивации различных АКМ и тем самым обрывает цепные перекисногенные реакции. Третья ступень защиты – антиперекисная, на которой образовавшиеся перекиси разрушаются

соответствующими ферментами или в результате их взаимодействия с определенными соединениями [8]. Наиболее известными АО ферментами, действующими на этих уровнях, являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза. В случае дефектности первой линии защиты возникает очевидная гипероксия вследствие слабой утилизации O_2 в отсутствие ограничений его поступления в клетку. Недостаточность митохондриального дыхания объективно становится ключевым фактором в создании перекисногенного стресса. Это ведет к развитию в клетке дестабилизирующих процессов и приводит к неэффективности второй и третьей ступени защиты, которые в этом случае не справляются с большим потоком свободных радикалов и перекисей.

Как результат недостаточного митохондриального дыхания, приводящего к повышению содержания в неопластических клетках АКМ, рассматривают повышение в них и малоновый диальдегид (МДА), и высокую экспрессию ферментов СОД и каталазы в опухолевой ткани по сравнению с окружающей неопухолевой [1].

Исходя из вышеизложенного целью исследования была оценка функционального состояния системы «ПОЛ-АО» в организме-опухоленосителе в динамике канцерогенеза при раке яичников в клинике и эксперименте.

Материал и методы исследования

Было обследовано 145 больных первичным раком яичников (РЯ), находившихся в I-IV стадии заболевания (по FIGO), получивших лечение на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины-доноры.

Для моделирования опухоли использованы инбредные крысы в возрасте 4 месяцев массой 120 г ($n = 16$), которым внутрибрюшинно перевивали штамм ОЯ (асцитная опухоль яичника, банк опухолевых штаммов РОНЦ им. Блохина). На 5-е (логарифмическая стадия) и 14-е сутки (терминальная стадия) у животных-опухоленосителей под эфирным наркозом забирались периферическая кровь.

Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации МДА в плазме крови и эритроцитах [2]. Ферментативный компонент системы АО защиты оценивали по активности каталазы и глутатионредуктазы (ГР) в плазме крови и эритроцитах, а также СОД в эритроцитах [2].

Статистическая значимость полученных результатов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Stata 6.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что уровень МДА в плазме и эритроцитах крови животных-опухоленосителей в процессе прогрессирования опухоли возрастает (табл. 1).

Таблица 1
Уровень МДА в плазме и эритроцитах крови животных на разных стадиях экспериментального РЯ

Стадия	Плазма	Эритроциты
Контроль	$3,25 \pm 0,280$	$362,7 \pm 15,20$
Логарифмическая	$7,52 \pm 0,430$	$485,9 \pm 35,60$
Терминальная	$10,04 \pm 0,470^*$	$682,3 \pm 58,70^*$

Примечание: * – данные относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии роста опухоли.

Оценка процессов ПОЛ при повреждении эритроцитарных мембран важна потому, что эритроциты содержат мощный катализатор перекисного окисления (ПО) – гемоглобин, а в омывающей их плазме имеются транспортируемое негемовое железо и липиды, содержащие перекиси. Система АО, тормозящих ПО, а также сывороточный альбумин, связывающий перекиси липидов, в норме успешно справляются с «перекисной опасностью», но нарушение какого-либо звена в этих защитных системах ведет к повреждению мембран эритроцитов [5].

Ферментативные компоненты АО системы в плазме крови представлены ГР, каталазой. Активность каталазы в плазме крови животных-опухоленосителей изменяется волнообразно, возрастая на логарифмической стадии и снижаясь на терминальной (рис. 1). ГР в плазме крови у животных с РЯ на начальной стадии роста снижалась по отношению к контролю и несколько возрастала к терминальной стадии (см. рис. 1).

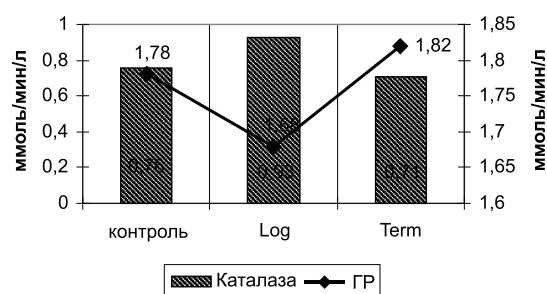


Рис. 1. ГР и каталаза в плазме крови крыс на разных стадиях развития экспериментального РЯ

Ферментативное звено АО системы в эритроцитах представлено СОД, ГР, каталазой в табл. 2.

Из представленных данных следует, что на фоне нарастания уровня МДА в плазме и эритроцитах животных с экспериментальным РЯ динамика активности ферментативного звена АО системы является разнонаправленной.

Результаты исследования показателей системы ПОЛ-АО у больных РЯ представлены на рис. 2, 3, 4.

Таблица 2
Активность АО-ферментов в эритроцитах крыс при прогрессировании экспериментального РЯ

	СОД, усл.ед./л	Каталаза, ммоль/мин/л	ГР, ммоль/мин/л
Контроль	$158,9 \pm 9,15$	$7,8 \pm 0,35$	$49,4 \pm 2,61$
Log-фаза	$203,9 \pm 27,2$	$11,3 \pm 0,65$	$47,6 \pm 3,81$
Term-фаза	$235,4 \pm 30,3^*$	$14,8 \pm 0,79^*$	$38,4 \pm 5,36^*$

Примечание: * – данные относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии роста опухоли.

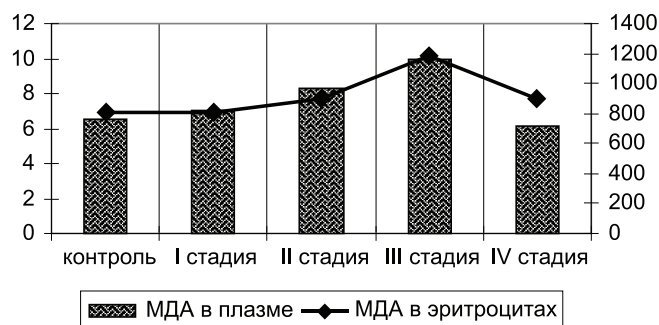


Рис. 2. Изменение уровня МДА в плазме и эритроцитах крови на разных стадиях РЯ

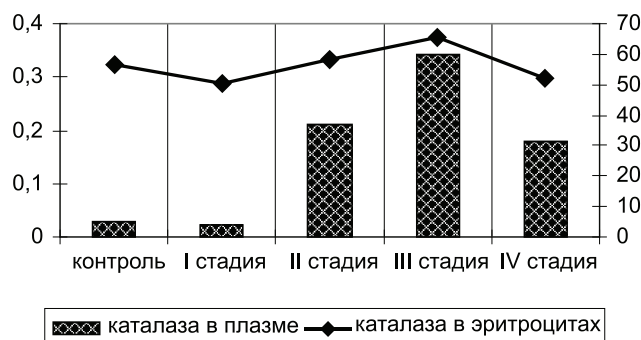


Рис. 3. Изменение активности каталазы в плазме и эритроцитах крови больных РЯ

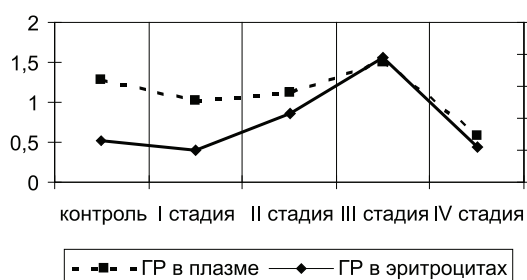


Рис. 4. Изменение активности ГР в плазме и эритроцитах крови на разных стадиях РЯ

В результате проведенных исследований нами установлено, что у больных РЯ, находящихся в I клинической стадии заболевания, уровень МДА, а также активности каталазы и ГР, как в плазме крови, так и в эритроцитах статистически достоверно не отличается от такового у доноров. У больных на II стадии наблюдается увеличение уровня МДА в плазме ($8,3 \pm 1,02$ мкмоль/л против $6,9 \pm 0,73$ мкмоль/л у доноров) и эритроцитах ($894,1 \pm 73,24$ мкмоль/л против $826,9 \pm 97,41$ мкмоль/л в контроле). Активность каталазы в плазме ($0,21 \pm 0,039$ ммоль/с·л против $0,03 \pm 0,003$ ммоль/с·л у здоровых женщин) и ГР в эритроцитах ($21,5 \pm 1,27$ мкмоль/с·л против $12,9 \pm 2,14$ мкмоль/с·л в эритроцитах доноров) крови женщин при РЯ II стадии также повышается.

На III клинической стадии заболевания имеет место статистически значимое увеличение МДА по сравнению с донорами

в плазме крови ($9,94 \pm 1,12$ мкмоль/л против $6,9 \pm 0,73$ мкмоль/л у доноров) и эритроцитах ($1150,3 \pm 29,09$ мкмоль/л против $826,9 \pm 97,41$ мкмоль/л контрольной группы).

Полученные данные, с одной стороны, согласуются с данными литературы, согласно которым в процессе прогрессии опухоли *in vivo* возникают и отбираются варианты опухолевых клеток, характеризующиеся высоким уровнем АО активности, и некоторые новообразования у человека характеризуются усилением реакции перекисного окисления [6]. Более того, существует мнение, что ускоренное и более злокачественное течение опухолевого процесса может способствовать усиленному образованию продуктов свободнорадикального окисления опухолевой ткани, а повышенное содержание перекиси может быть причиной мышечной дистрофии на последних стадиях опухолевого процесса [4]. С другой стороны, полученные данные, видимо, не соответствуют представлениям о том, что уже установившиеся опухоли характеризуются низким уровнем АО ферментов, что может быть связано с регуляторной ролью СОД в процессе деления, а необходимым условием развития и роста злокачественной опухоли является перестройка свободнорадикальных процессов в организме, сопровождающаяся подавлением активности ферментов антирадикальной защиты [9].

У больных, находящихся в IV клинической стадии РЯ уровень МДА снижается в

плазме крови практически до уровня доноров ($6,0 \pm 0,71$ мкмоль/л). Снижение его и в эритроцитах существенно и статистически значимо по сравнению с предыдущей стадией заболевания ($923,4 \pm 27,02$ мкмоль/л против $1150,3 \pm 29,09$ мкмоль/л на III стадии). В то же время уровень МДА в эритроцитах на IV стадии заболевания сохраняется выше уровня доноров ($923,4 \pm 27,02$ мкмоль/л против $826,9 \pm 97,41$ мкмоль/л).

Динамика активности ферментов АО системы на поздних стадиях РЯ имеет сходный с динамикой МДА характер. Так, активность каталазы как в плазме крови ($0,32 \pm 0,023$ ммоль/с·л против $0,03 \pm 0,003$ ммоль/с·л контрольной группы), так и эритроцитах больных ($61,3 \pm 6,34$ ммоль/с·л против $55,6 \pm 2,92$ ммоль/с·л у доноров) на III клинической стадии РЯ статистически значимо не отличается от контрольной группы, снижается на IV клинической стадии ($0,17 \pm 0,011$ мкмоль/с·л в плазме и $48,81 \pm 5,190$ мкмоль/с·л в эритроцитах). Активность ГР повышена как в плазме ($1,44 \pm 0,019$ мкмоль/с·л против $1,22 \pm 0,210$ мкмоль/с·л в группе контроля), так и в эритроцитах ($38,9 \pm 1,34$ мкмоль/с·л против $12,9 \pm 2,14$ мкмоль/с·л у доноров) больных на III клинической стадии, снижается на IV стадии заболевания ($0,56 \pm 0,036$ мкмоль/с·л в плазме и $12,42 \pm 0,721$ мкмоль/с·л в эритроцитах).

Заключение

Активность ПОЛ и ферментов АО системы плазмы и эритроцитов крови при прогрессировании РЯ изменяется в зависимости от стадии злокачественного процесса. На II и III стадиях заболевания, характеризующихся распространением злокачественного процесса за пределы пораженного органа, имеет место достоверное и существенное увеличение показателей ПОЛ, как в плазме крови, так и в эритроцитах крови больных РЯ.

Установлено, что в плазме и эритроцитах крови животных-опухоленосителей уровень МДА значительно выше по сравнению с контрольной группой. Активность СОД и каталазы в эритроцитах животных с РЯ также повышена по сравнению со здоровыми животными. В плазме сохраняется та же динамика каталазы. Однако показатели ГР как в эритроцитах, так и в плазме крови животных на логарифмической стадии роста экспериментальной опухоли снижены. Полученные результаты позволяют предполагать переход системы ПОЛ-АО плазмы

крови и эритроцитов в процессе прогрессирования РЯ на более высокий уровень функционирования. Последнее может быть результатом мембранотоксической активности опухолевых клеток, оказывающих прямое действие на мембраны других клеток [10]. Данные могут быть использованы при разработке схем АО терапии РЯ на различных клинических стадиях заболевания.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

Список литературы

1. Владимиров Ю.А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Биологические мембраны. – 2001. – Т.19, №5. – С. 356–377.
2. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник: в 2 т. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 20–28.
3. Лю Б.Н. Роль митохондрий в развитии и регуляции уровня окислительного стресса в норме, при клеточных патологиях и реверсии опухолевых клеток / Б.Н. Лю, М.Б. Лю, Б.И. Исмаилов // Успехи совр. биол. – 2006. – Т.126, №4. – С. 388–398.
4. Франциянц Е.М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Ростов-на-Дону, 1997. – 48 с.
5. Allen R.G. Oxidative stress and gene regulation / R.G. Allen, M. Tresini // Free Radic Biol Med. – 2000. – №3. – P. 463–499.
6. Cerutti C.A. Prooxidant states and tumor promotion // Science. – 1985. – Vol. 227. – P. 375–380.
7. Dröge W. Re: «influence of N-acetyl-cystein on hepatic amino acid metabolism in patients undergoing orthotopic liver transplantation» by Taut et al. // Transpl Int. – 2001. – №6. – P. 447.
8. Marth C. A randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian cancer and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively design // 15th international meeting of the ESGO. – Berlin, Germany, 2007. – P. 1185.
9. Pervin S. Potentiation of nitric oxide-induced apoptosis of MDA-MB-468 cells by farnesyltransferase inhibitor: implications in breast cancer / S. Pervin, R. Singh, C.L. Gau // Cancer Res. – 2001. – №12. – P. 4701–4706.
10. Portacal O. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients // Clin. Biochem. – 2000. – №4. – P. 284–297.

Рецензенты:

Катаымов Л.Л., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Родионова В.В., д.м.н., заведующий II хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 16.09.2011.

УДК 612.815

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА К АЦЕТИЛХОЛИНУ ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Ананьев В.Н., Ананьева О.В., Ипполитов Е.В.

ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН»,

Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень,

Проведенный сравнительный анализ холинореактивности артерий конечности и тонкого кишечника показал, что после 30 дней холодовой адаптации преобладало депрессорное действие ацетилхолина в артериях конечности, по сравнению с артериями тонкого кишечника, исключительно за счет большего увеличения чувствительности М3-холинорецепторов. В артериях конечности чувствительность М3-холинорецепторов увеличилась на 233%, а в артериях тонкого кишечника всего на 140% после 30 дней холодовой адаптации. В обоих сосудистых регионах количество М3-холинорецепторов уменьшилось на 40–41% после 30 дней холодовой адаптации и достоверно не отличалось друг от друга.

Ключевые слова: холод, адаптация, холинорецепторы, артерии конечности, артерии тонкого кишечника, ацетилхолин

COMPARATIVE ANALYSIS OF REACTIVITY OF THE ARTERIES AND SMALL INTESTINE TO ACETYLCHOLINE AFTER 30 DAYS OF ADAPTATION TO COLD

Anan'ev V.N., Anan'eva O.V., Ippolitov E.V.

Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,

Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

Tyumen State Medical Academy, Tyumen

The comparative analysis choline reactivity arteries and small intestine showed that after 30 days of cold adaptation predominant depressant effect of acetylcholine in the arteries of the extremities, as compared with the arteries of the small intestine, exclusively due to greater increase the sensitivity of M3-cholinergic receptors. In the arteries of the extremities the sensitivity of M3-cholinergic receptors increased by 233%, and in the arteries of the small intestine of 140% after 30 days of cold adaptation. In both vascular regions of the M3-cholinergic receptors was reduced by 40–41% after 30 days of cold adaptation and were not significantly different from each other.

Keywords: cold adaptation, cholinergic receptors, artery hindlimb, arteries of the small intestine, acetylcholine

В артериях конечности и тонкого кишечника есть М3-холинорецепторы, которые при стимуляции [6, 8, 9] вызывают расширение артерий. Но, по данным литературы, практически не изучена сравнительная функциональная физиология М-холинорецепторов этих сосудистых регионов, особенно при адаптации к холоду [1, 2, 4]. Важность изучения этих вопросов состоит в том, что артерии тонкого кишечника характеризуют кровоток «ядра» тела [2, 8], а артерии конечности – кровоток «оболочки» тела. Известно, что при холоде происходит перераспределение кровотока, уменьшается кровоток поверхности тела, чтобы уменьшить теплоотдачу [2]. Больше изучено и показано, что при адаптации к холоду активируются адренергические механизмы [1, 2, 4, 5]. Но практически почти нет публикаций о реактивности М-холинорецепторов при адаптации к холоду [3, 5, 6, 7]. Поэтому в данной работе изучена сравнительная функциональная активность М3-холинорецепторов артериальных сосудов задней конечности и тонкого кишечника кролика после адаптации к холоду.

Материалы и методы исследования

Проведены исследования на кроликах самцах (массой 2,5–3,5 кг) под наркозом. Холодовое воздействие проводилось ежедневно у кроликов по 6 часов при температуре (–)10 °С. Исследовали сосудистую ответную реакцию задней конечности и тонкого кишечника при перфузии кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности. Ацетилхолин в восьми дозах вводили перед входом насоса, изменения перфузионного давления регистрировали электроманометрами и после преобразования АЦП регистрировали компьютером. Анализ холинореактивности артерий проводили в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка [6, 7, 8, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

После 30 дней холодовой адаптации депрессорная реакция артерий конечности на дозы ацетилхолина от 0,02–0,05 мкг·кг была достоверно больше контроля ($P < 0,05$) (рис. 1). А при дозах ацетилхолина 0,2–0,8 мкг·кг депрессорная реакция была уже больше в контрольной группе, чем после 30 дней холодовой адаптации ($P < 0,001$).

При дозе ацетилхолина 0,1 мкг·кг после 30 дней холодовой адаптации перфузионное

давление артерий конечности снижалось на 38,81 мм рт. ст., в контрольной группе на 36,82 мм рт. ст. ($P > 0,05$). При дозе ацетилхолина 0,2 мкг·кг после 30 дней холодовой адаптации перфузионное давление снижалось на 46,88 мм рт. ст., в контрольной группе на 54,14 мм рт. ст. ($P < 0,001$). При дозе ацетилхолина 0,3 мкг·кг после 30 дней хо-

лодовой адаптации перфузионное давление снижалось на 50,09 мм рт. ст., в контрольной группе на 63,91 мм рт. ст. ($P < 0,001$). При дозе ацетилхолина 0,8 мкг·кг после 30 дней холодовой адаптации перфузионное давление снижалось на 55,04 мм рт. ст., в контрольной группе на 81,87 мм рт. ст. ($P < 0,001$).

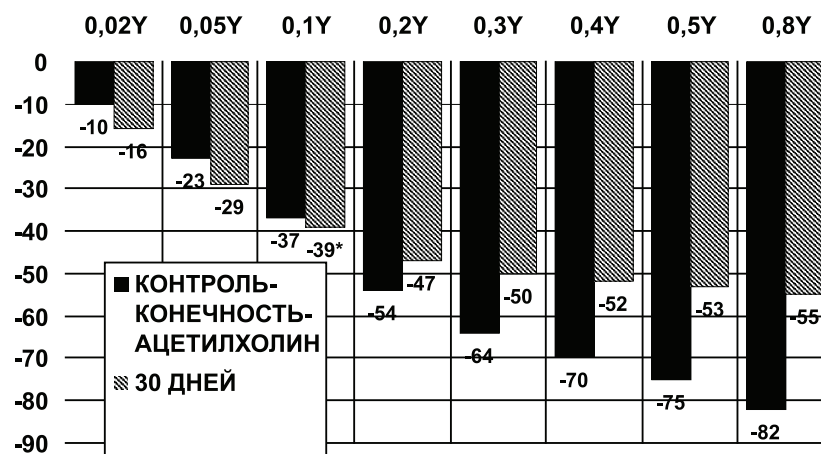


Рис. 1. Средние величины снижения перфузионного давления артериального русла задней конечности на ацетилхолин в контрольной группе и после 30 дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение перфузионного давления, мм рт. ст., черные столбики – животные контрольной группы, более светлые столбики – животные после воздействия холода

После 30 дней холодовой адаптации депрессорная реакция артерий конечности на возрастающие дозы ацетилхолина с 0,02 до 0,05 мкг/кг была больше соответствующих реакций контрольной группы на 59–25%. А при дозах 0,2–0,8 мкг·кг депрессорная реакция после 30 дней адаптации к холоду была уже меньше контроля (соответственно дозам) на 14–33%.

Для выяснения механизмов изменения холинореактивности артериальных сосудов конечности кролика после 30 дней холодовой адаптации к ацетилхолину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис. 2, представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2 прямая, отражающая реактивность артерий конечности животных после 30 дней холодовой адаптации, пересекает ось ординат при $1/P_m = -0,017$, что соответствует $P_m = -58,8$ мм рт. ст., что характеризует количество активных М-холинорецепторов. Количество активных М-холинорецепторов уменьшилось с $P_m = -100$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = -58,8$ мм рт. ст. после 30 дней холодовой адаптации, то есть количество активных М-холинорецепторов артерий конечности после холода уменьшилось на 41% по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

Для характеристики чувствительности взаимодействия ацетилхолина с М-холинорецепторами артерий конечности прямая, характеризующая реактивность артерий, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс. Это позволило получить параметр $1/K = 20 + -1,2$, который характеризует чувствительность артерий конечности при взаимодействии ацетилхолина с М-холинорецепторами и который был после холода на 233% больше чем в контрольной группе, где $1/K = 6$ ($P < 0,05$).

На рис. 3, 4 приведены данные изучения 30 дневной холодовой адаптации на функциональную активность М-холинорецепторов артериальных сосудов тонкого кишечника кролика. В группе животных после 30 дней холодовой адаптации (см. рис. 3) введение восьми возрастающих доз ацетилхолина вызывало, как и в контрольной группе, снижение перфузионного давления.

После 30 дней холодовой адаптации депрессорная реакция на дозы ацетилхолина от 0,02–0,02 мкг·кг достоверно не отличалась от контроля ($P > 0,05$). А при дозах ацетилхолина 0,3–0,8 мкг·кг депрессорная реакция была уже больше после 30 дней холодовой адаптации по сравнению с контролем ($P < 0,001$). На графике изменения перфузионного давления в двойных обрат-

ных координатах (см. рис. 4) после 30 дней холодовой адаптации, пересекает ось ординат при $1/P_m = -0,05$, что соответствует $P_m = -20$ мм рт. ст., что характеризует количество активных М-холинорецепторов артерий кишечника. После 30 дней холодовой адаптации количество активных М-холинорецепторов артерий кишечни-

ка уменьшилось с $P_m = -33,3$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = -20$ мм рт. ст. после холода (уменьшилось на 40%) ($P < 0,05$). Чувствительность ($1/K = 12$) взаимодействия ацетилхолина (см. рис. 4) с М-холинорецепторами артерий кишечника была после холода на 140% больше, чем в контрольной группе, где $1/K = 5$ ($P < 0,05$).

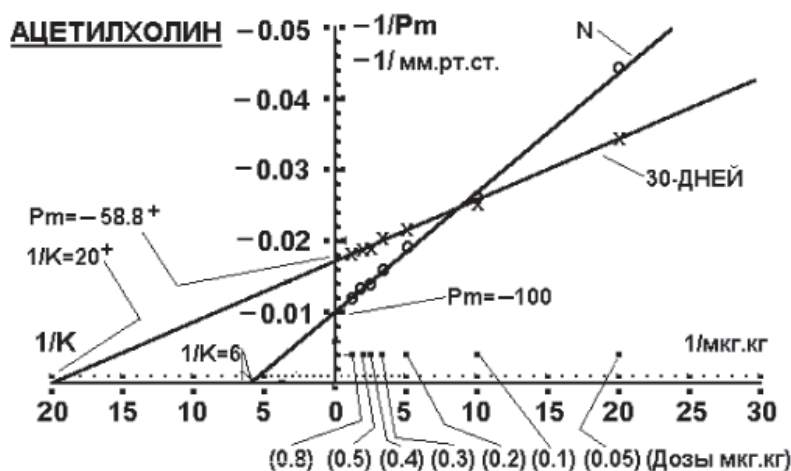


Рис. 2. Снижение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации (30 дней). По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо – доза препарата в обратной величине ($1/\text{мкг}\cdot\text{кг}$); ниже в круглых скобках – доза препарата в прямых величинах ($\text{мкг}\cdot\text{кг}$); от пересечения с осью ординат налево – величина чувствительности взаимодействия ($1/K$) рецепторов с миметиком, а обратная ей величина отражает сродство (K , $\text{мкг}\cdot\text{кг}$) рецепторов к миметику. По оси ординат: обратная величина перфузионного давления ($1/P_m$); а прямая величина (P_m) мм рт. ст. – пропорциональна количеству активных рецепторов

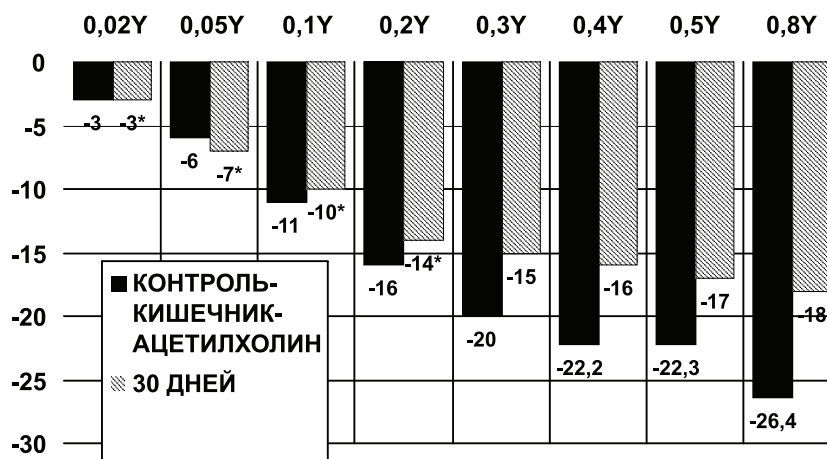


Рис. 3. Средние величины снижения перфузионного давления артериального русла кишечника на ацетилхолин в контрольной группе и после 30 дней холодовой адаптации

Проведенные исследования показали, что после 30 дней холодовой адаптации возрастает депрессорное действие ацетилхолина (при дозах 0,02–0,05 $\text{мкг}\cdot\text{кг}$) на артериальные сосуды конечности исключительно за счет увеличения чувствительности М3-холинорецепторов на 233%. Уменьшение депрессорного действия ацетилхолина при

дозах 0,2–0,8 $\text{мкг}\cdot\text{кг}$ на артерии конечности объясняется снижением количества активных М3-холинорецепторов на 30-й день холодовой адаптации на 41% по отношению к контрольной группе.

В артериях тонкого кишечника депрессорное действие ацетилхолина после 30 дней холодовой адаптации было мень-

ше контрольной группы за счет снижения количества активных М-холинорецепторов на 40%, хотя чувствительность взаимо-

действия ацетилхолина с М-холинорецепторами была на 140% больше, чем в контрольной группе.

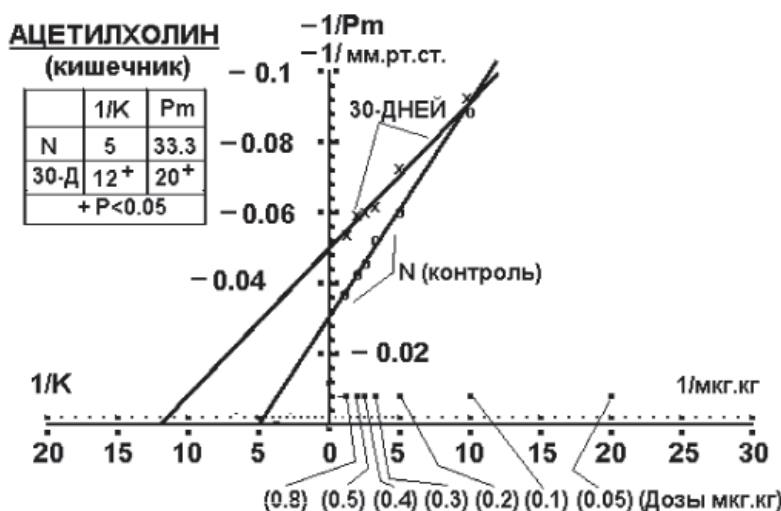


Рис. 4. Снижение перфузионного давления артериального русла кишечника кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации (30 дней)

Сравнительный анализ холинореактивности артерий конечности и тонкого кишечника показал, что после 30 дней холодовой адаптации преобладало депрессорное действие ацетилхолина в артериях конечности, по сравнению с артериями тонкого кишечника, исключительно за счет большего увеличения чувствительности М3-холинорецепторов. В артериях конечности чувствительность М3-холинорецепторов увеличилась на 233%, а в артериях тонкого кишечника всего на 140% после 30 дней холодовой адаптации. В обоих сосудистых регионах количество М3-холинорецепторов уменьшилось на 40–41% после 30 дней холодовой адаптации и достоверно не отличалось друг от друга.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Хрущев В.Л. Динамика некоторых физиологических показателей человека при вахтово-экспедиционном методе труда в Заполярье // Бюл. СО АМН СССР. – 1984. – №2. – С. 79–83.
2. Барбараш Н.А., Двуреченская Г.Я. Физиология адаптационных процессов. – М.: Наука, 1986. – С. 251–304. (Руководство по физиологии).
3. Говырин В.А., Корнеева Т.Е. Структурные изменения стенки сосудов при вазоконстрикторных и вазодила-

таторных воздействиях // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. – Т.80, №8. – С. 1–7.

4. Гурин В.Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система. – Минск: Наука и техника, 1989. – 231 с.

5. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах земли. – Л.: Медицина, 1977. – 296 с.

6. Манухин Б.Н. Анализ кинетики реакции гладких мышц на ацетилхолин // Физиол. журн. СССР. – 1987. – Т. 73, №7. – С. 890–895.

7. Манухин Б.Н., Нестерова Л.А. Кинетика реакции воротной вены печени крысы на катехоламины и ацетилхолин // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. – Т. 80, №2. – С. 68–75.

8. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Изд-во «Семь ветров», 1999. – 640 с.

9. Турпаев Т.М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. – М.: Изд. АН СССР, 1962. – 230 с.

Рецензенты:

Северин А.Б., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

Торшин В.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616.65-002-089.87

МЕСТО ОТКРЫТОЙ ХИРУРГИИ ДГПЖ В СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ**Баранцев Д.С.***ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»,
Москва, e-mail: barantzev@mail.ru*

Произведен анализ литературных источников с целью оценить актуальность открытого хирургического вмешательства при лечении ДГПЖ больших размеров, проводился поиск литературных источников по медицинской поисковой системе MedLine. Из обзора исключены исследования, где проводились робот-ассоциированные оперативные вмешательства, в связи с малым количеством операций, а также малоинвазивные хирургические вмешательства, которые проводятся при малых размерах предстательной железы.

Ключевые слова: ДГПЖ, ТУРП, открытая аденомэктомия, трансвезикальная аденомэктомия, позадилобная аденомэктомия

VENUE OPEN SURGERY BPH IN MODERN UROLOGY**Barantsev D.S.***GOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Medical Education», Moscow,
e-mail: barantzev@mail.ru*

Analysis of literary sources with the purpose to estimate relevance of the open surgical intervention when treating a big Benign prostatic hyperplasia has been carried out (search of the literary sources has been carried out in MedLine medical search system). Researches with robot-aided operative interventions, in connection with small quantity of operations, as well as low-invasive surgical interventions which are carried out at small prostate were excluded from the review.

Keywords: BPH, TURP, open adenomectomy, transvesical adenomectomy, retropubic adenomectomy

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием среди стареющих мужчин, которое значительно нарушает качество жизни и их работоспособность и в сочетании с тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения Российской Федерации с каждым годом становится все более существенной социальной и экономической проблемой [1]. Следует отметить наличие подобной ситуации и в развитых странах.

Впервые произведенная М. Stern и J. McCarthy резекция предстательной железы проволоочной петлей под визуальным контролем (инструментом собственной разработки) стала началом эпохи трансуретральной резекции простаты (ТУРП). Эта операция до сих пор остается «Золотым стандартом» оперативного лечения ДГПЖ.

Однако большой размер предстательной железы (80–100 мл), наличие камней мочевого пузыря, дивертикула мочевого пузыря являются показанием к проведению открытого хирургического вмешательства [2] в виде черезпузырной аденомэктомии, предложенной еще Е. Fuller и Р. Freyer в 1895 и 1900 гг. [3, 4] или позадилобной аденомэктомии, предложенной в 1945 г. Т. Millin [8]. В последнее время в некоторых странах и клиниках количество открытых операций сопоставимо с ТУРП [9]. Интерес к открытой хирургии ДГПЖ в последнее время

только усилился в связи с нарастанием количества «Больших простат».

Материалы и методы исследования

Чтобы оценить функциональные результаты открытого оперативного лечения и ТУРП, нами был произведен поиск по наиболее популярной медицинской поисковой системе MedLine. Из обзора исключены исследования, где проводились робот-ассоциированные оперативные вмешательства, в связи с малым количеством операций, а также малоинвазивные хирургические вмешательства, т.к. они проводятся при значительно меньшем объеме предстательной железы [2].

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Интерпретацию результатов нужно проводить с осторожностью, т.к. большое количество сообщений, описывающих результаты черезпузырной аденомэктомии, имеют довольно раннюю дату публикации, что затрудняет возможность корректного сравнения с результатами трансуретральной хирургии. За последнее время значительно изменились анестезиологические стандарты, показания к переливанию крови, изменилось качество хирургических вмешательств и подходы к оценке результатов проведенной терапии. Интересное исследование проведено Meyhoff et al.: после открытой трансвезикальной аденомэктомии неудовлетворенность результатом лечения составила 9% против 16% из группы, где произведена ТУРП (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение результатов ТУРП и Трансвезикальной аденомэктомии [5, 6, 7]

Вид вмешательства	Количество пациентов	СНМП	Qmax	Осложнения	Неудовлетворенность пациента результатами лечения	Частота отказов от лечения
ТУРП	43	-90 %	+88 %	53 %	16 %	4,6 %
Трансвезикальная аденомэктомия	32	-87,5 %	+175,5 %	68 %	9 %	0

Tubaro et all. произвели оценку уродинамических показателей до и после открытой аденомэктомии (табл. 2). Обра-

щает на себя внимание выраженная положительная динамика после хирургического лечения.

Таблица 2

Эффект открытой аденомэктомии на функцию мочевого пузыря [10]

	IPSS	QL	Объем мочеиспускания	Qmax (ml/sec)	Объем остаточной мочи (ml)	Толщина стенки мочевого пузыря (mm)
Базовые показатели	19,4 ± 4,4	4,9 ± 0,9	290 ± 9	9,1 ± 5,3	128 ± 113	5,2 ± 0,7
Спустя 1 год	1,5 ± 2,7	0,2 ± 0,4	427 ± 82	29,1 ± 8,9	8 ± 18	2,9 ± 0,9
Различие	-18,5 ± 5,1	-4,7 ± 1,1	211 ± 107	+19,8	-124 – 115	-2,3 ± 1
P ≤	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,0001

Открытая аденомэктомия характеризуется большим количеством осложнений, однако с улучшением хирургической техники и с совершенствованием анестезиологических и общехирургических стандартов их частота значительно снижается.

Выводы

По мнению большинства специалистов, ТУРП является «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ, однако в ряде стран открытая хирургия также сохраняет свою актуальность. Такая ситуация обусловлена высокой эффективностью хирургического вмешательства и ограничением в применении эндоскопических методов лечения. Открытая хирургия ДГПЖ и по настоящее время занимает значительное место в арсенале современного оперирующего уролога. Оценка отдаленных результатов и влияние на качество жизни открытой аденомэктомии, являются темой для дальнейших исследований.

Список литературы

1. Женщины и мужчины России. 2008: Стат. сб. Росстат. – М., 2008. – 281 с.
2. European Association of Urology «Guidelines on Begin Prostatic Hyperplasia» Update March 2004 http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/pdf/eau/BPH_August_2004.pdf.

3. Freyer PJ. A new method of performing prostatectomy // Lancet. – 1900. – №1. – P. 774.

4. Fuller E. Six successful and successive cases of prostatectomy // J. Cutan Genitourin. – 1895. – №13. – P. 229.

5. Meyhoff H.H., Nordling J., Hald T. Urodynamics evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy // Scand J. Urol Nephrol. – 1984. – №18. – P. 27–35.

6. Meyhoff H.H., Nordling J., Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study // Scand J. Urol Nephrol. – 1984. – №18. – P. 201–9.

7. Meyhoff H.H., Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomized study // Scand J. Urol Nephrol. – 1986. – №20. – P. 27–33.

8. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique. Report on 20 cases // Lancet. – 1945. – №2. – P. 693–6.

9. Retropubic adenectomy (Millin's technique). Our experience // Arch Ital Urol Androl. – 1995 Feb. – №67(1). – P. 105–7.

10. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia / A. Tubaro, S. Carter, A. Hind, C. Vicentini, L. Miano / J. Urol. – 2001. – №166. – P. 172–6.

Рецензенты:

Велиев Е.И., д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования Росздрава», г. Москва;

Вишневский А.Е., д.м.н., заведующий урологическим отделением ГКБ им. Боткина, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.

УДК 616.37-06:617.586-002-007

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРОЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

Бахмутова Ю.В., Прощаев К.И., Позднякова Н.М.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, e-mail: alex.com888@mail.ru*

Проведено изучение цитокинового статуса по уровню содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в сыворотке крови в контексте развития синдрома полиморбидности у пожилых людей, страдающих хронической подагрой и сахарным диабетом второго типа. Показано, что цитокиновая система участвует в механизмах развития полиморбидной патологии при метаболических нарушениях у лиц пожилого возраста. Наличие у пожилого пациента как сахарного диабета второго типа, так подагры как монозаболеваний, сопряжено с ростом ФНО-а в сыворотке крови. При сочетании сахарного диабета второго типа и подагры у лиц пожилого возраста наблюдаются наибольшие цитокиновые сдвиги, что свидетельствует о напряженности систем сигнального молекулярного взаимодействия и может быть фоном для развития других соматических заболеваний и усугубления полиморбидности.

Ключевые слова: цитокины, подагра, сахарный диабет, пожилые

CYTOKINE STATUS IN THE CONTEXT OF DEVELOPMENT OF POLIMORBIDITY IN ELDERS SUFFERED WITH CHRONIC PODAGRA AND DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE

Bakhmutova J.V., Prashchayeu K.I., Pozdnjakova N.M.

Belgorod State National Researching University, Belgorod, e-mail: alex.com888@mail.ru.

The cytokine status based on the level of tumor necrosis factor alpha (TNF-a) in blood serum in context of development of the syndrome of polymorbidity in elders with chronic podagra and diabetes mellitus of the second type were explored. It was showed, that cytokine system take part in mechanisms of polymorbid pathology development in metabolic disturbances in elders. The presence of diabetes mellitus of the second type and podagra as monopathology is associated with increasing of the level of TNF-a. In the association of diabetes mellitus of the second type and podagra in elders the maximal cytokine disturbances were observed. It means the intensity of intermolecular interferences and can be the reason for the development of another somatic diseases and worsen of polymorbidity.

Keywords: cytokines, podagra, diabetes mellitus, seniors

Проблема старения населения актуальна для разных отраслей хозяйства и знаний. Согласно данным Комитета экспертов ВОЗ, среди жителей планеты в 1950 г. люди старше 50 лет составляли 214 млн человек, в 1975 г. — 350 млн человек, в 2000 г. — 590 млн, а к 2010 г. по прогнозам их будет 1 млрд 100 млн человек, что составит более 15% населения. Вопросы старения населения затронули и аспекты оказания помощи пожилым гражданам. С увеличением продолжительности жизни увеличивается количество людей, страдающих несколькими заболеваниями одновременно. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается множественность патологических процессов. В среднем у людей старше 60 лет устанавливается 5,2 заболеваний. Каждые последующие 10 лет к ним прибавляется еще по 1–2 болезни. А взаимовлияние заболеваний изменяет классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни, ограничивает возможности лечебно-диа-

гностического процесса, нередко ухудшает жизненный прогноз. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст. Пожилой и старческий возраст — это период клинических проявлений комплекса заболеваний [2, 3, 5].

Одной из грозных групп полиморбидной патологии являются так называемые метаболические заболевания. Среди них особое место принадлежит хронической подагре и сахарному диабету второго типа, рост которых отмечается в последнее время. По данным ряда авторов, у каждого пятого пациента с подагрой диагностируется сахарный диабет второго типа. Если посмотреть на эту проблему с точки зрения метаболического синдрома, то, как констатирует В.Г. Барскова (2010), полный набор признаков метаболического синдрома наблюдается у 60–70% пациентов с подагрой и только у 1% пациентов не выявляется ни одного признака метаболического синдрома. Причем число сопутствующих заболеваний у пожилых больных больше, чем у молодых [1].

Поимимо синдрома взаимоотношения, при полиморбидности возникают трудности с выработкой терапевтической тактики в связи с влиянием на течение сопутствующих заболеваний и увеличением числа нежелательных реакций [3, 5, 6].

В связи с этим актуальным представляется изучение патофизиологических механизмов феномена полиморбидности. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы [4]. Изучаются основные гормоны диффузной нейроиммуноэндокринной системы, много внимания уделяется универсальному и специфическому сигнальному молекулярному взаимодействию при полиморбидной патологии, в т.ч. цитокиновому статусу [4, 10]. Универсальным критерием оценки последнего является определение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в сыворотке крови [7, 8, 9].

Цель настоящей работы – изучить цитокиновый статус по уровню содержания ФНО-а в сыворотке крови в контексте развития синдрома полиморбидности у пожилых людей, страдающих хронической подагрой и сахарным диабетом второго типа.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 128 человек пожилого возраста (от 60 до 74 лет, средний возраст $64,2 \pm 2,2$ года, мужчин – 90 чел., женщин – 38 чел.). Все пациенты были разделены на 4 группы:

1-я группа – пожилые люди, не страдающие сахарным диабетом второго типа и подагрой, без выраженной прочей соматической патологии (32 чел.);

2-я группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом второго типа (34 чел.);

3-я группа – пациенты, страдающие подагрой (31 чел.);

4-я группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом второго типа и подагрой (31 чел.).

Пациенты, страдающие подагрой, имели хронический подагрический артрит вне обострения, страдающие сахарным диабетом второго типа – заболевание в стадии клинко-метаболической компенсации. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, форме и выраженности заболеваний.

Контрольную группу составили 33 здоровых человека среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст $43,2 \pm 1,8$ года, мужчин – 18 чел., женщин – 15 чел.).

Уровни ФНО-а определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада). Результаты математико-статистически обработаны.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании уровня ФНО-а в сыворотке крови были выявлены следующие закономерности (таблица).

Если в контрольной группе уровень ФНО-а в сыворотке крови составил $77,2 \pm 2,2$ пг/мл, то у пожилых людей, у которых не было зарегистрировано подагры, сахарного диабета и прочей значимой соматической патологии, этот показатель не был выше и составил $78,2 \pm 3,1$ пг/мл ($p > 0,05$).

Содержание фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови у пожилых людей

Исследуемый показатель	Средние значения у пациентов контрольной группы, ($M \pm m$)	Средние значения у пациентов 1–4 групп			
		Группа 1 (без подагры и сахарного диабета)	Группа 2 (с подагрой)	Группа 3 (с сахарным диабетом)	Группа 4 (с подагрой и сахарным диабетом)
ФНО-а, пг/мл	$77,2 \pm 2,2$	$78,2 \pm 3,1$	$106,6 \pm 3,2^*$	$110,0 \pm 3,8^*$	$149,1 \pm 4,2^{*,\#}$

Примечания:

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

– $p < 0,05$ по сравнению с группами 1, 2 и 3.

А вот уровень ФНО-а в сыворотке крови пожилых людей, страдающих подагрой, был достоверно выше и составил $106,6 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность повышения ФНО-а касалась и пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа – $110,0 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$).

В еще большей степени был повышен уровень ФНО-а в сыворотке крови у пожилых больных с сочетанием хронической подагры и сахарного диабета второго типа – этот показатель был достоверно выше по

сравнению с всеми предыдущими группами и составил $149,1 \pm 4,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, один из патофизиологических механизмов развития полиморбидности у пожилых пациентов с сочетанием сахарного диабета второго типа и подагрой может выглядеть следующим образом. Изначально сам фактор возраста не является причиной усугубления цитокинового статуса по показателю ФНО-а. Если сам по себе возраст существенно не влияет на цитокиновый статус, то присоеди-

нение хотя бы одной значимой патологии, связанной с метаболическими нарушениями, является фактором, при котором механизмы развития цитокинового дисбаланса начинают реализовываться, запускаются новые «порочные» патофизиологические круги, которые приводят к еще большему росту цитокинового дисбаланса. В итоге, создается фон для реализации новых патологий, и с клинической точки зрения увеличивается количество хронических заболеваний на одного пациента, отягчающих течение друг друга, т.е. закрепляется полиморбидность.

Выводы

1. Сам по себе возраст не является фактором усугубления цитокинового статуса по критерию ФНО-а.
2. Цитокиновая система участвует в механизмах развития полиморбидной патологии при метаболических нарушениях у лиц пожилого возраста.
3. Наличие у пожилого пациента как сахарного диабета второго типа, так подагры как монозаболеваний, сопряжено с ростом ФНО-а в сыворотке крови.
4. При сочетании сахарного диабета второго типа и подагры у лиц пожилого возраста наблюдаются наибольшие цитокиновые сдвиги, что свидетельствует о напряженности систем сигнального молекулярного взаимодействия и может быть фоном для развития других соматических заболеваний и усугубления полиморбидности.

Список литературы

1. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.

2. Ильницкий А.Н. Нейроиммуноэндокринные механизмы протективных эффектов медицинской реабилитации у пожилых больных патологией / А.Н. Ильницкий, К.И. Прошаев, Н.И. Жернакова и др. // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 204–207.

3. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.

4. Пальцев М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.

5. Введение в семейную гериатрию / К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий, Н.И. Жернакова, В.В. Гилева. – Белгород – Новополоцк: ПринтМастер, 2008. – 56 с.

6. Старение и болезни / под ред. Д.Ф. Чеботарева. – Киев: Институт геронтологии АМН СССР, 1986. – 96 с.

7. TNF-alpha in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome / S. Gwozdziejewiczova, R. Lichnovska, R. Ben Yahia et al. // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. – 2005. – Vol. 149, №1. – P. 109–117.

8. Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes / K. Kaur, A.K. Sharma, S. Dhillon, P.K. Singal // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006. – Vol. 41, №6. – P. 1023–1030.

9. Valerio A. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents / A. Valerio, A. Cardile, V. Cozzi et al. // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, №10. – P. 2791–2798.

10. Yaturu S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes / S. Yaturu, R. Daberry, J. Rains // Cytokine. – 2006. – Vol. 34, №3–4. – P. 219–223.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета Министерства образования Республики Беларусь, г. Новополоцк.

Работа поступила в редакцию 10.07.2011.

УДК 613.99:611.71

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОГЕННЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ НАРУШЕНИИ ОСАНКИ

Бутова О.А., Кузякова Л.М.*ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет»,
Ставрополь, e-mail: olga_butova@mail.ru*

В исследовании установлены онтогенетические изменения содержания макро- и микроэлементов в субстратах женского организма при нарушении осанки. Гониометрически выявлены максимальные увеличения углов шейного и поясничного лордозов у подростков и углов грудного кифоза и поясничного лордоза в юношеском возрасте. Из трех изученных периодов онтогенеза максимальными изменениями содержания макро- и микроэлементов на групповом уровне характеризуются период второго детства и подростковый возраст. Анализ индивидуального профиля содержания макро- и микроэлементов с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии и использование однофакторного дисперсионного анализа с расчетом коэффициента Фишера выявили макро- и микроэlementные маркеры нарушения осанки. Для периода второго детства прогностически значимыми признаками элементного статуса при нарушении осанки являются кальций и фосфор; для подростков – кальций и селен; для девушек – фосфор, селен и кремний.

Ключевые слова: онтогенез, организм человека, осанка, макроэлементы (кальций, фосфор), микроэлементы (марганец, селен, кремний)

ONTOGENETIC FLUCTUATIONS BIOGENIC MACRO- AND MICROELEMENTS AND THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AT POSTURE VIOLATION

Butova O.A., Kuzjakova L.M.*The Stavropol state university, Stavropol, e-mail: olga_butova@mail.ru*

The study established ontogenetic changes in the content of macro-and microelements in the substrata of the female body in violation of posture. Goniometric revealed maximum increase in angle of the cervical and lumbar lordosis in adolescents, and the angles of thoracic kyphosis and lumbar lordosis in young adulthood. Of the three periods studied ontogenetic changes in the maximum content of macro-and micronutrients at the group level during the second characterized by childhood and adolescence. Analysis of individual profiling of macro-and micronutrients by atomic emission spectrometry and the use of one-way ANOVA with Fisher ratio calculation revealed macro-and trace element markers incorrect posture. For the period of second childhood prognostically significant signs of elemental status in violation of posture are calcium and phosphorus, for teenagers – calcium and selenium; girls – phosphorus, selenium and silicon.

Keywords: ontogeny, the human body, posture, macronutrients (calcium, phosphorus), trace elements (manganese, selenium, silicon)

Стабильность элементного состава организма человека является одним из важнейших условий его нормального функционирования. Изменения элементного статуса, вызванные экологическими, профессиональными или климатогеографическими факторами, могут привести к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья. Одной из часто встречаемых патологий позвоночного столба является нарушение осанки, обуславливающее изменение статико-динамических свойств позвоночника и конечностей. По данным [4], в возрасте от 7 до 9 лет нарушение осанки встречается у 27% детей, среди 10–14-летних подростков выявлено у 40, 33% юношей и девушек имеют нарушение осанки. Индивидуальная оценка содержания биогенных макро- и микроэлементов в субстратах организма человека и выяснение их роли в формировании элементного портрета человека в онтогенезе является одним из перспективных направлений современной медицинской науки [1]. Именно с этих позиций проведено настоящее исследование,

целью которого являлся сравнительный онтогенетический анализ содержания некоторых макро- и микроэлементов в волосах женского организма и установление их прогностической значимости при нарушении осанки.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 288 школьников и студенток города Ставрополя. Анализ медицинских карт и сбор анамнестических сведений установил у 142 детей, подростков и девушек нарушение осанки I степени, что соответствовало критериям для отбора групп. С целью исследования онтогенетических особенностей элементного статуса женского организма в трех периодах онтогенеза сформировано 6 групп. В периоде второго детства исследованы признаки 91 девочки (средний возраст $9,3 \pm 0,8$ лет), из них 47 девочек без признаков нарушения осанки (I группа), у 44 девочек выявлены признаки нарушения осанки (II группа). В подростковом возрасте (III и IV группы) проанализированы параметры 96 девочек (средний возраст $12,6 \pm 0,5$ лет), у 46 из которых обнаружены признаки нарушения осанки. В юношеском возрасте (V и VI группы) проанализированы параметры 101 девушки (средний возраст $18,4 \pm 0,7$ лет), 52 из которых выявили нарушение

осанки. Исследование кривизн позвоночного столба в сагиттальной плоскости проведено с помощью гониометра [2, 5]. Содержание макро- и микроэлементов в волосах (прикорневая зона) определено с помощью атомно-эмиссионного спектрометра Optima TM 2000 DV [3]. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием компьютерной программы STATGRAPHICS Plus 5.0 и Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ гониометрических данных (рис. 1) выявляет, что в периоде второго

детства, когда происходит усиленное формирование опорно-двигательного аппарата, наиболее выражены шейный и поясничный лордозы, и грудной кифоз. У подростков на фоне возрастания крайних физиологических вариантов обнаружены увеличения углов шейного и поясничного лордозов, грудного и крестцового кифозов. В юношеском возрасте, когда завершаются физическое развитие и половое созревание, увеличены углы грудного кифоза и поясничного лордоза [6].



Рис. 1. Выраженность сагиттальных кривизн позвоночного столба

С физиологической точки зрения, актуальным представляется выяснение роли некоторых макро- и микроэлементов в морфологических изменениях формы позвоночного столба. Анализ изменения содержания макро- и микроэлементов в субстратах женского организма выявил динамику онтогенетических изменений на групповом уровне (рис. 2).

Динамика изменений содержания Са в женском организме без признаков нарушения осанки и с проявлениями нарушения осанки является зеркально отраженной. Так, у девочек-подростков без нарушения осанки уровень содержания Са в волосах снижен, а при нарушении осанки – увеличен. В юношеском возрасте без признаков нарушения осанки различия нивелируются. При этом в организме девушек с признаками нарушения осанки содержание Са увеличено, как в сравнении с периодом второго детства, так и с подростковым возрастом. Напротив, содержание Р в волосах девушек без нарушения осанки увеличено, а в организме девушек с нарушением осанки – снижено. С учетом хорошо из-

вестных данных о том, что основная часть Са (98%) и 80–87% всего Р, содержащегося в организме человека, находится в скелете, выявленные нами изменения, максимально проявляющиеся в подростковом возрасте, указывают на специфичность изменения их содержания при нарушениях осанки.

Анализ динамики изменения содержания микроэлементов позволяет считать, что в женском организме без нарушения осанки изменяется содержание Mn и Si, а в женском организме с нарушением осанки – содержание Se. Марганец, входя в состав всех животных организмов, имея жизненно важное значение и активируя многие ферментативные процессы, следовательно, участвуя в синтезе гликозаминогликанов скелетных тканей не характеризуется достоверными изменениями при нарушении осанки. Кремний, являясь вторым элементом по распространенности на Земле после кислорода и ближайшим аналогом углерода, так же не характеризует динамику изменений в организме с признаками нару-

шения осанки. Напротив, Selenium (Se), относящийся к эссенциальным микроэлементам, участвующим в регуляции свободнорадикальных процессов, в частности в регуляции перекисного окисления липи-

дов, достоверно снижен как в подростковом в 2,8 раза, так и в юношеском организме в 2,1 раза при нарушении осанки в сравнении с девочками периода второго детства.

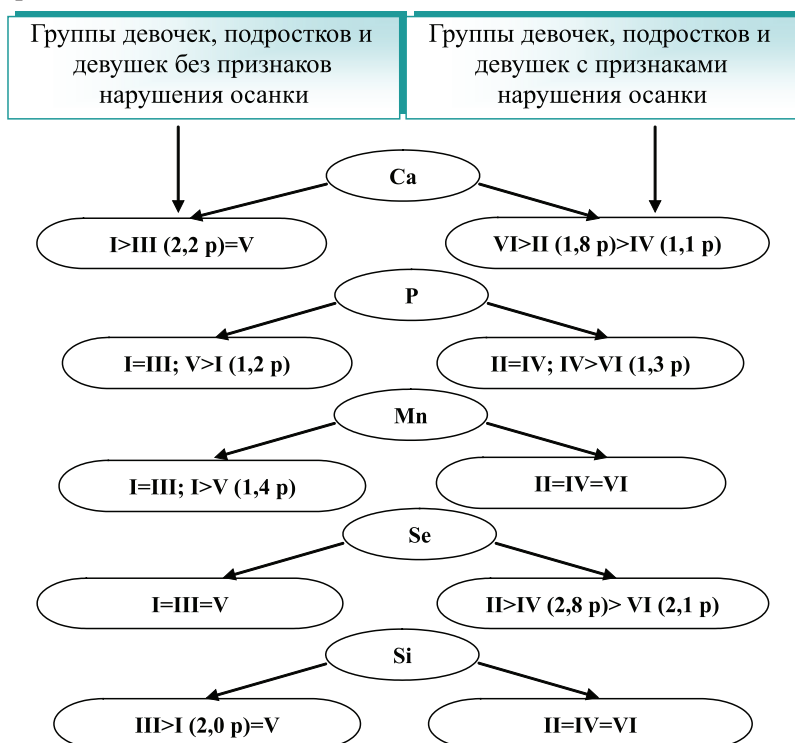


Рис. 2. Динамика онтогенетических изменений содержания макро- и микроэлементов в волосах женского организма

В этой связи правомерен переход к установлению индивидуального профиля макро- и микроэлементов внутри каждого из периодов онтогенеза при нарушении осанки. Индивидуальный профиль содержания кальция в волосах у девочек отражает его колебания от $114,3 \pm 63,2$ до $781,2 \pm 63,2$ мкг/г, что выходит за пределы физиологической нормы, и снижен у 57% девочек. Содержание кальция у девочек-подростков характеризует его колебания от $311,5 \pm 66,1$ до $1012,6 \pm 66,1$ мкг/г и устанавливает его увеличение в 53% случаев. При отсутствии изменений содержания кальция на групповом уровне у девушек анализ индивидуального профиля выявляет скачкообразное его распределение и 2 пика его значений: max – 1100 мкг/г и min – 180 мкг/г.

Индивидуальный профиль содержания фосфора у девочек характеризует его колебания от $67,2 \pm 10,9$ до $221,8 \pm 10,9$ мкг/г и увеличение значений в 43% случаев. Содержание фосфора в волосах у девочек-подростков, не имеющего значимых различий на групповом уровне, индивидуально колеблется от $76,3 \pm 10,0$ до $247,6 \pm 10,0$ мкг/г и смещено в сторону увеличения в 53% случаев. Диапазон индивидуальных колебаний фосфора у де-

шек от $59,6 \pm 7,6$ до $250,4 \pm 7,6$ мкг/г устанавливает максимальное снижение у 39%.

Индивидуальный профиль содержания марганца в волосах девочек характеризует его физиологические колебания от $0,11 \pm 0,2$ до $2,34 \pm 0,2$ мкг/г, что в 14% случаев выходит за пределы физиологической нормы в сторону увеличения. Содержание марганца в волосах у девочек-подростков колеблется от $0,12 \pm 0,2$ до $3,0 \pm 0,2$ мкг/г и характеризует увеличение в сравнении с возрастной нормой в 24% случаев. При отсутствии изменений содержания марганца у девушек на групповом уровне индивидуальный профиль выявил в волосах девушек с признаками нарушения осанки 4 пика его значений (от 2,4 до 3,4 мкг/г).

Диапазон индивидуального содержания селена в волосах девочек составили от $0,56 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,1$ мкг/г, что выходит за пределы физиологической нормы в сторону снижения в 22% случаев. Содержание селена у девочек-подростков, сниженное на групповом уровне, индивидуально колеблется от $0,1 \pm 0,06$ до $1,0 \pm 0,06$ мкг/г, что характеризует снижение уровня селена в сравнении с физиологической нормой в 88% случаев. Индивидуальный профиль содержания селена у де-

шек колеблется от $0,12 \pm 1,1$ до $2,0 \pm 0,1$ мкг/г, что выходит за пределы физиологической нормы в сторону снижения в 78% случаев.

У девочек индивидуальный профиль содержания кремния выявляет диапазон его колебаний от $9,9 \pm 12,7$ до $155,1 \pm 12,7$ мкг/г, что выходит за пределы физиологической нормы в 15% случаев снижения его содержания. Содержание кремния у девочек-подростков колеблется от $9,5 \pm 13,5$ до $177,3 \pm 13,5$ мкг/г, что выявляет его увеличение в 24% случаев. Анализ индивидуально-го профиля содержания кремния у девушек

обнаруживает скачкообразное его распределение. Индивидуальное распределение кремния в волосах девушек без признаков осанки выявляет 4 пика его значений (200; 180; 145 и 138 мкг/г). У девушек с нарушением осанки выявлены на индивидуальном уровне достоверно низкие величины в диапазоне от $0,5 \pm 0,01$ до $98,6 \pm 1,1$ мкг/г.

Применение однофакторного дисперсионного анализа с расчетом коэффициента Фишера (Р-значение), позволило выделить наиболее прогностически значимые признаки (таблица).

Макро- и микроэлементные маркеры нарушения осанки

Показатель	Периоды онтогенеза					
	второе детство		подростковый возраст		юношеский возраст	
	Значение (М ± m)	Р-значение	Значение (М ± m)	Р-значение	Значение (М ± m)	Р-значение
Кальций	$\geq 560,8 \pm 33,3$ мкг/г	0,000472	$\geq 268,8 \pm 11,4$ мкг/г	0,000456		
Фосфор	$\geq 134,7 \pm 10,3$ мкг/г	0,000801			$\geq 158,9 \pm 9,3$ мкг/г	0,000771
Марганец	$\geq 1,6 \pm 0,3$ мкг/г	0,0095	$\geq 1,4 \pm 0,1$ мкг/г	0,0075		
Селен	$\geq 0,8 \pm 0,1$ мкг/г	0,0096	$\geq 0,6 \pm 0,1$ мкг/г	0,000339	$\geq 0,8 \pm 0,2$ мкг/г	0,000463
Кремний			$\geq 114,8 \pm 6,7$ мкг/г	0,0066	$\geq 98,8 \pm 8,1$ мкг/г	0,000429

Заключение

При складывающейся мозаичной картине индивидуального распределения макро- и микроэлементов в женском организме с признаками нарушения осанки просматривается некоторая закономерность.

Если на групповом уровне содержание кальция снижено у девочек и увеличено у подростков, то индивидуальный анализ данных показывает, что снижением содержания кальция характеризуются 57% девочек, а увеличением – 53% подростков. Увеличением содержания фосфора на групповом уровне характеризуются девочки, а снижением его содержания – девушки, при этом увеличение свойственно 43% девочек, а снижение – 39% девушек. Содержание фосфора у девочек-подростков, не имеющее значимых различий на групповом уровне, увеличено у 53% случаев. И девочки, и подростки на групповом уровне выявили снижение содержания марганца, но при этом 14% девочек и 24% подростков обнаружили значимое увеличение содержания марганца. Интересные данные, по нашему мнению, получены в отношении содержания селена. На групповом уровне увеличением содержания селена характеризуются только девочки, однако индивидуально выявлено, что 88% подростков и 78% девушек обнаружили низкие значения селена. Снижением содержания кремния на групповом уровне характеризуются подростки и девушки. Индивидуальный профиль установил у 24% подростков увеличение, а у 15% детей – снижение содержания кремния.

В юношеском возрасте выявлены резкие колебания содержания кальция и марганца.

Для женского организма изучаемых периодов онтогенеза с помощью однофакторного дисперсионного анализа выделены прогностически значимые признаки элементного статуса при нарушении осанки. Для периода второго детства – кальций и фосфор; для подросткового возраста – кальций и селен; для юношеского периода онтогенеза – фосфор, селен и кремний.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.
2. Бутова О.А. Соматическая и функциональная антропология. – Ставрополь: Изд-во СГУ, 2002. – 123 с.
3. Дробышев А.И. Основы атомного спектрального анализа. – СПб.: Изд-во СПб университета, 1977. – 176 с.
4. Жарова Т.А., Гусев Б.В. Качество жизни пациентов с диспластическими нарушениями опорно-двигательного аппарата // Актуальные вопросы клинической медицины. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. – С. 175–176.
5. Мартыросов Э.Г. Методы исследования в спортивной антропологии. – М.: Изд-во МГУ, 1982. – 199 с.
6. Фогель А.В., Бутова О.А. Онтогенетические особенности макро- и микроэлементного статуса женского организма // Современный мир, природа и человек. – Томск, 2009. – Т. 1. – С. 4–7.

Рецензенты:

Щетинин Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия», г. Ставрополь;

Федько Н.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 01.08.2011.

УДК [618.2 – 055.2:618.414.8] – 035.2 – 06 – 07(045)

**ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ****Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А.***ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России»,
Саратов, e-mail: Inga_arzhaeva@mail.ru*

Изучены факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных. Проведен ретроспективный сравнительный анализ историй родов у первобеременных при преждевременном (ПИОВ) и своевременном излитии околоплодных вод (СИОВ).

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод, первобеременные**RISK FACTORS DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID AT PRIMIGRAVIDA****Glukhova T.N., Salov I.A., Arzhaeva I.A.***Saratov State Medical University of V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: Inga_arzhaeva@mail.ru*

Risk factors premature discharge of amniotic fluid at primigravida are studied. The retrospective comparative analysis of stories of sorts at primigravida is carried out at premature and timely discharge of amniotic fluid.

Keywords: premature discharge of amniotic fluid, primigravida

В снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности большое значение имеет интранатальный период, осложнения которого могут приводить к серьезным последствиям как для матери, так и для ребенка [1, 4, 5]. В этом направлении преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) представляет собой сложную акушерскую проблему, неослабевающий интерес к которой определяется повышением частоты данного осложнения родового акта в последнее десятилетие. По данным Бабкина П.С. (1996), частота разрыва плодного пузыря до начала родовой деятельности за последние десятилетия увеличилась в 1,5–2 раза. Кроме того, среди всех осложнений родов у первобеременных ведущее место занимают ПИОВ (18,5–48,3%), что часто сочетается с аномалиями родовой деятельности (24,3%), травмами родовых путей (32,6%) [1, 2, 5].

Цель работы – изучить факторы риска преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) у первобеременных.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный сравнительный анализ факторов риска преждевременного излития околоплодных вод у 888 первобеременных, роды которых осложнились ПИОВ (1-я группа – основная) и у 1099 пациенток со СИОВ (2-я группа – контроля) со сроками гестации 38–40 недель. Обработка полученных результатов произведена методами статистического анализа и прогнозирования.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Средний возраст в основной группе составил $27,87 \pm 0,19$ годам, в контрольной – $25,23 \pm 0,10$ годам. При анализе со-

циально-демографических факторов нами установлено, что каждая вторая женщина в группе с ПИОВ была в возрасте от 30 года до 40 лет (52,32%), что достоверно чаще, чем в группе с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности (29,08%) ($p < 0,01$). Частота первобеременных до 18 лет в основной и контрольной группах составила – 11,04 и 7,9%. По нашим данным, возраст матери до 18 лет на уровне среднего специального и ниже, в группе срочных родов с ПИОВ в 1,5 раза больше (67,28%), чем в группе срочных родов с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности (45,0%), различия существенны. При анализе определенных видов производственной деятельности, связанных с хроническим переутомлением, истощением функции коры надпочечников, вредными химическими факторами (врачи, педагоги, операторы, диспетчеры, маляры и другие) достоверно чаще роды осложнялись ПИОВ. Из числа рабочих и служащих профессиональные вредности имели 73 (8,22%) женщины в основной и 74 (6,7%) – в контрольной группе. У женщин основной группы была достоверно больше масса тела $69,3 \pm 0,023$ кг, чем у пациенток контрольной группы – $64,92 \pm 0,021$ кг, а рост несколько ниже – $157,12 \pm 0,19$ см (против $162,01 \pm 0,023$ см). Масса тела пациенток основной группы колебалась от 59 до 112 кг, преобладало число обследованных с избыточной массой тела. Массово-ростовой индекс Брея в основной группе составил $28,17 \pm 0,10$, в группе контроля он был равен $24,77 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Полученные результаты дают основания полагать, что среди первобеременных с ПИОВ достоверно

чаще встречаются пациентки с нарушением обмена веществ. В группе срочных родов с разрывом плодного пузыря до начала родовой деятельности в 2 раза больше женщин (61,27%), имевших отягощенный гинекологический анамнез, чем в группе срочных родов с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности (32,50%) ($p < 0,05$). На первом месте по частоте встречаемости во всех группах регистрировались воспалительные заболевания органов малого таза, причем в группе срочных родов с ПИОВ каждая вторая пациентка (51,16%) указывала на перенесенный воспалительный процесс органов малого таза, что существенно чаще, чем в группе срочных родов с излитием вод на фоне родовой деятельности (27,50%). Кроме того, в группе пациенток с ПИОВ значительно выше частота бесплодия (4%), дисфункции яичников (20%), фибромиомы матки (4,5%), пороков развития женских половых органов (2%), чем в контрольной группе соответственно – 2,4; 8,5; 1,2; 1,2%. Таким образом, ПИОВ достоверно чаще возникает у женщин, имеющих отягощенный гинекологический анамнез, в котором наиболее важны такие факторы, как бесплодие, аномалии развития гениталий, структурная неполноценность миометрия (фибромиома матки, воспалительные заболевания органов малого таза).

Интересные данные получены при анализе заболеваний верхних дыхательных путей. В группе с дородовым излитием околоплодных вод практически каждая вторая беременная страдала хроническим тонзиллитом (56,2–63,33%), что достоверно чаще, чем в группах с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности (36,7–36,67%). Однако среди пациенток с излитием околоплодных вод на фоне родовой деятельности значимо чаще регистрировались указания на перенесенное острое респираторное заболевание в анамнезе (62,50%), чем в группах с дородовым излитием околоплодных вод (37,50%) ($p < 0,001$). Анализ перенесенных заболеваний выявил высокую частоту детских инфекций у беременных основной группы 40,69%, чем в контрольной (18,36%). При этом необходимо отметить повышенную заболеваемость в критические (7–9 и 10–15 лет) периоды становления центральных механизмов регуляции генеративной функции – формирование функциональных связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В пре- и пубертантном периодах 266 (29,95%) пациенток основной группы перенесли хронический тонзиллит и различные оперативные вмешательства (аппендэктомия, тонзилэктомия, аденоидэктомия и т.д.).

Известно, что экстрагенитальные заболевания и беременность не являются простым сочетанием двух состояний организма женщины: как беременность может вызывать клиническое проявление, так и экстрагенитальные заболевания могут оказывать отрицательное влияние на течение беременности, родов и внутриутробное состояние плода и новорожденного [1, 2, 3]. Экстрагенитальные заболевания отмечены у 523 (58,89%) пациенток основной группы и 285 (26,93%) пациенток контрольной ($p < 0,01$). Существенную роль в возрастании риска возникновения осложненного течения родового акта играют заболевания, сопровождающиеся снижением функциональной активности симпатико-адреналовой системы, нарушением равновесия вегетативной нервной системы [3, 5]. В основной группе достоверно чаще регистрировалась вегето-сосудистая дистония по гипо- и гипертоническому типу (17,7% против 13,9%). Врожденные и приобретенные пороки сердца отмечены у 26 (2,97%) пациенток основной группы. Неспецифические хронические заболевания легких (прежде всего бронхиальная астма и бронхит) выявлены у 15 (1,7%) пациенток основной группы. Частота заболеваний органов дыхания в контрольной группе существенно не отличалась от таковой в основной группе (1,6%). Среди экстрагенитальных заболеваний в основной группе заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит и другие) выявлены с одинаковой частотой, что и у пациенток контрольной группы – 13,57 и 12,57% соответственно. Различные заболевания почек отмечены у 54 (6,06%) женщин основной группы и у 48 (4,8%) женщин контрольной группы. Обращает на себя внимание тот факт, что хронический пиелонефрит в анамнезе протекал без обострения в гестационном периоде. Частота нейроэндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение и другие) существенно различалась и составила соответственно – 7,82% (69) и 4,95% (49). Существенную роль в возрастании риска возникновения ПИОВ у первобеременных, по данным ретроспективного анализа, играют заболевания, сопровождающиеся изменениями гемодинамики и микроциркуляции. В основной группе достоверно чаще (в 2,3 раза) регистрировалась варикозная болезнь вен нижних конечностей (3,99% против 1,72%). Частота заболеваний органа зрения в контрольной группе существенно не отличалась от таковой в основной группе.

Каждая третья пациентка (50,0–56,36%) в группе срочных родов с разрывом плодного пузыря до начала родовой деятельно-

сти имела осложненное течение настоящей беременности, что достоверно чаще, чем в группе срочных родов с излитием вод на фоне родовой деятельности (152–15,0%) ($p < 0,01$). Наиболее частыми осложнениями, предшествующими ПИОВ, были хроническая плацентарная недостаточность (хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка внутриутробного развития плода), встретившаяся у 320 (36%), анемия различной степени выраженности у 133 (14,97%), угроза прерывания у 132 (14,86%), поздний гестоз у 111 (12,5%), токсикоз первой половины беременности у 26 (2,92%). Обращает на себя внимание тот факт, что рецидивирующая угроза невынашивания беременности выявлена у 51 (5,7%) женщин основной группы. Это осложнение беременности может быть и причиной нарушения функции плаценты и следствием нарушения функционального состояния фето-плацентарной системы [1, 2, 3]. У 113 (12,79%) женщин, срочные роды у которых осложнились ПИОВ, во время беременности отмечали клинические проявления ОРВИ и Herpesz. Labialis. Аналогичные заболевания в группе контроля в 1,7 раза ниже (7,65% – 77%). Нами установлено, что тяжелые формы гестозов II половины беременности, а также их манифестирование регистрировались почти в 2 раза чаще в группе срочных родов с ПИОВ (6,28%), чем в группе срочных родов с излитием вод на фоне родовой деятельности (3,14%).

Заключение

Таким образом, большинство обследованных женщин перенесли заболевания при беременности, причем данных пациенток в группе со срочными родами, осложненными преждевременным излитием околоплодных вод, существенно больше (в 3,75 раза), чем в группе срочных родов с излитием вод на фоне родовой деятельности ($p < 0,001$). В структуре выявленных нами заболеваний преобладала хроническая плацентарная недостаточность, на втором месте по

частоте встречаемости в основной группе находилась анемия беременных различной степени выраженности, невынашивание беременности, на третьем – поздние гестозы в средней и тяжелой формах, ОРВИ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что существенное влияние на возникновение ПИОВ оказывают осложнения и заболевания, перенесенные женщиной при беременности (хроническая плацентарная недостаточность, анемия беременных различной степени выраженности, невынашивание беременности, поздние гестозы, ОРВИ), которые могут явиться одним из этиологических факторов ПИОВ. Следовательно, усовершенствование тактики ведения беременности у данной категории пациенток является крайне необходимым.

Список литературы

1. Албутова М.Л., Казамбаева Л.В. Особенности ведения беременности и родов у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод // *Мать и дитя: материалы 8-го Всероссийского научного форума*. – М., 2006. – С. 15–16.
2. Амирова Ж.С. К вопросу об исходах родов у женщин с рецидивирующей угрозой прерывания беременности // *Мать и дитя: материалы 8-го Всероссийского научного форума*. – М., 2006. – С. 18–19.
3. Козловская И.А. Влияние некоторых осложнений беременности на родовое излитие околоплодных вод // *Мать и дитя: материалы VII Российского форума*. – М., 2005. – С. 101–102.
4. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Последствия ОРВИ, перенесенные женщиной при беременности // *Мать и дитя: материалы VI Российского форума*. – М., 2004. – С. 99–100.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // *Акуш. и гин.* – 1997. – №1. – С. 11–13.

Рецензенты:

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС Саратовского ГМУ имени Разумовского», г. Саратов;

Хрипунова Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 15.03.2011.

УДК: 616.36-002-008.6

РАЗВИТИЕ ТКАНЕВОГО АЦИДОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ЕГО КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Васильева И.И.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
Ростов-на-Дону, e-mail: d_dontcov@mail.ru

В работе выполнена пункционная биопсия печени и морфогистологическое исследование пунктата у 41 больного хроническим гепатитом С. После проведения биопсии печени определялась величина pH пунктата печени. Параллельно у этих лиц измеряли кислотность кожи в области красной каймы губ. В ходе проведенного исследования было выявлено: у больных хроническим гепатитом С величина pH ткани печени достоверно снижена по сравнению с таковой у лиц с невирусными заболеваниями печени; уровни показателей кислотности печени и кожи красной каймы губ у больных хроническим гепатитом С и другими заболеваниями печени коррелируют между собой; применение у больных хроническим гепатитом С лечебного питания с «зашелачивающими» свойствами обеспечивает, в отличие от традиционной диеты, повышение эффективности проводимой этим лицам противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ацидоз, лечебное питание

THE DEVELOPMENT OF TISSUE ACIDOSIS, IN THE LIVER OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND ITS CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE

Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Vasileva I.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d_dontcov@mail.ru

This work underwent hepatic biopsy and the corresponding morph-histological point in 41 patients with chronic hepatitis C. After a liver biopsy, it was determined an increase in the pH of the liver. In parallel with these individuals they measured the acidity of the skin in the red part of the lip. In the course of study, it was revealed that: in patients with chronic hepatitis C, the majority of the pH of liver tissue was significantly reduced compared with that in patients with non-viral liver disease; the levels of pH indicators of liver and the skin in the red part of the lip in patients with chronic hepatitis C and other liver diseases were correlated; patients with chronic hepatitis C provided with therapeutic nourishment with alkalization properties offers increase in the efficacy of these individuals antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, acidosis, therapeutic nourishment

Хронический гепатит С (ХГС), являясь одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний печени, характеризуется выраженной склонностью к затяжному течению и развитию в конечном итоге цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5]. В настоящее время применение комбинированной противовирусной терапии (КПТ) препаратами интерферона альфа-2b и рибавирина позволяет добиться стойкого вирусологического ответа [2, 7, 8], однако, неблагоприятное фоновое состояние больных ХГС уменьшает результативность лечения и способствует формированию нежелательных эффектов проводимой терапии.

Как известно, при хронической HCV-инфекции существенных сдвигов показателей кислотно-основного состояния крови не происходит [4]. Однако кислотность тканей, в том числе и печени, может повышаться [1, 3], что может иметь важное значение в патогенезе ХГС, поскольку оптимальный уровень обмена веществ возможен только тогда, когда концентрация ионов водорода в тканях не претерпевает сколь-нибудь значимых изменений.

Цель работы: оценить с клинико-патогенетических позиций роль тканевого ацидоза при ХГС и на основании полученных результатов разработать комплекс лечебных мероприятий, повышающих уровень эффективности проводимой комбинированной противовирусной терапии.

Материал и методы исследования

Для исследования было взято 167 больных с диагнозом ХГС, подтвержденным методом ИФА, которым было показано проведение КПТ. Исследуемые лица были равнозначны по своим исходным клинико-лабораторным данным и не имели противопоказаний к проведению противовирусной терапии. Критериями включения пациентов в исследование явились:

- 1) наличие в крови суммарных antiHCV, выявленных, как минимум, двукратно в условиях нескольких независимых лабораторий;
- 2) положительный результат детекции РНК HCV в крови;
- 3) срок наблюдения не менее 1 года;
- 4) отсутствие ранее проводимой терапии препаратами рибавирина и ИФН α ;
- 5) отсутствие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, в том числе и других вариантов гепатитов;
- 6) отсутствие аутоиммунной патологии;

7) отсутствие декомпенсации заболевания с развитием цирроза печени. Все пациенты были в возрасте от 22 до 44 лет.

Относительное число мужчин составило 57,5%. Вирусная нагрузка менее $3 \cdot 10^5$ МЕ/мл была отмечена у 29,9% наблюдавшихся пациентов, от $3 \cdot 10^5$ МЕ/мл до $6 \cdot 10^5$ МЕ/мл – у 56,3% и более $6 \cdot 10^5$ МЕ/мл – у 13,8%. Генотипирование HCV осуществляли методом праймерспецифической ПЦР с использованием тест-систем «Амплисенс HCV генотип» фирмы «Интерлабсервис» (Россия). Генотип 1b HCV регистрировался в 54,5% случаев, 3a – в 29,3%, 2a – в 12,6%. У 6 больных генотип HCV идентифицировать не удалось. Пункционная биопсия печени и соответствующее морфогистологическое исследование пунктата были проведены у 41 больного ХГС. При этом у 8 человек (19,5%) индекс гистологической активности колебался от 1 до 3 баллов, у 24 (58,5%) – от 4 до 7 и у 9 (22,0%) был выше 7 баллов. Индекс фиброза составил у 3 пациентов (7,3%) – 0 баллов, у 24 (58,5%) – 1, у 11 (26,8%) – 2 и у 3 (7,3%) – 3 балла. Специфическая мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов разной степени выраженности отмечалась в каждом третьем пунктате.

Сразу же после проведения биопсии печени определяли величину рН пунктата печени по методу С.В. Федоровича (1974). Параллельно у этих лиц измеряли кислотность кожи в области красной каймы губ. Такие же исследования рН гепатопунктатов и кожи были проведены и у 23 человек, страдавших различными заболеваниями печени невирусной природы, в частности, у 14 – с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, у 5 – с синдромом Жильбера, у 3 – с первичным склерозирующим холангитом и билиарным циррозом и у одного – с болезнью Вильсона-Коновалова. Измерения величины кислотности проводили на рН-метре А-333 с помощью приспособленных для этой цели стеклянного и хлорсеребряного электродов, имеющих плоскую и каплевидную поверхности.

Всем больным ХГС была назначена КПП. При этом 83 пациента получили рибавирин в сочетании с пегилированными, а 84 – с «короткими» α -интерферонами.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета StartView, Microsoft Excel. В ряде случаев проводили корреляционный анализ по методу квадратов Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, показатель рН пунктатов печени у больных ХГС оказался достоверно более низким, чем таковой у страдавших невирусными заболеваниями печени, равняясь соответственно $6,96 \pm 0,05$ и $7,31 \pm 0,06$ ед. ($p < 0,001$). Как нам представляется, повышение при ХГС кислотности ткани печени может способствовать подавлению функциональной активности лимфоцитов [6], обеспечивающих, как известно, супрессию репликации вируса гепатита С (HCV). Было также установлено, что аналогич-

ным образом изменяется у больных ХГС и кислотность кожи, в частности, в области красной каймы губ. Так, величина рН последней составила $5,18 \pm 0,06$ ед., что оказалось достоверно ниже чем у здоровых людей – $5,68 \pm 0,03$ ед., а также страдающих невирусными заболеваниями печени – $5,59 \pm 0,09$ ед. (в обоих случаях $p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа была установлена прямая связь между показателями рН пунктата печени и кожи губ, причем как при ХГС, так и при невирусных заболеваниях печени (соответственно $r_1 = 0,68$; $p < 0,05$ и $r_2 = 0,71$; $p < 0,01$). Это позволило нам рассматривать рН кожи у больных ХГС как неинвазивный маркер кислотности ткани печени.

Полученные данные позволили сделать предположение, что использование в комплексной терапии больных ХГС лечебных мероприятий, способных нивелировать тканевую ацидоз, т.е. сдвиг рН ткани в кислую сторону, могло бы обеспечить восстановление функциональной активности лимфоцитов и, как следствие, подавление репликации HCV. К числу таковых мы отнесли применение больными ХГС предложенной нами «защелачивающей» диеты, повышающей, как показали проведенные исследования, эффективность как базисной, так и противовирусной терапии. Чтобы оценить влияние разработанного нами лечебного питания на эффективность проводимой КПП, наблюдавшиеся больные ХГС были рандомизированы на три группы. В 1-й из них ($n = 54$) пациентам не рекомендовались какие-либо диетические ограничения, во 2-й ($n = 56$) предлагалась диета №5 по М.И. Певзнеру, в 3-й больные получали предложенное нами лечебное питание, способствующее сдвигу рН ткани в щелочную сторону (Амбалов Ю.М., Васильева И.И., Ткачев А.В., Донцов Д.В. Способ лечебного питания больных хроническим гепатитом С, получающих комплексную противовирусную терапию // Патент РФ №2373952.2009. Бюл. № 33). Для достижения указанного эффекта пациенты, попавшие в 3-ю группу, потребляли продукты с преимущественно «защелачивающими» свойствами, полностью исключив из своего пищевого рациона столовый уксус и содержащие его блюда, и ежедневно принимали 0,25%-й водный раствор цитрата натрия из расчета 100 мл в час в течение 10 часов. При этом через каждые 2 недели пациентам разрешалось допускать некоторые «ослабления» этой диеты в течение 5–7 дней. Соблюдение указанных видов питания предусматривалось на всем протяжении проведения КПП, одного месяца до ее начала и 6 месяцев – после завершения.

При этом у всех наблюдавшихся больных ХГС за месяц до начала проведения КПТ определялся уровень вирусной нагрузки. Удельный вес лиц с количеством в крови HCV менее $3 \cdot 10^5$ МЕ/мл оказался в сравниваемых группах практически одинаковым, составив соответственно $29,6 \pm 6,2$; $28,6 \pm 6,0$ и $31,6 \pm 6,2\%$ (во всех случаях $p > 0,05$). Спустя 4 недели РНК HCV продолжало регистрироваться у всех пациентов. Однако, если число тех, у кого величина вирусной нагрузки не превышала $3 \cdot 10^5$ МЕ/мл, в первых двух группах практически не изменилось, составив соответственно $27,8 \pm 6,1$ и $26,8 \pm 5,9\%$ (в обоих случаях $p > 0,05$), то в 3-й достоверно повысилось, достигнув $50,9 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили предположить, что применение зашлачивающей диеты за месяц до проведения больным ХГС КПТ может способствовать снижению у них вирусной нагрузки, а следовательно, и повышению эффективности последней.

С целью проверки высказанного предположения, всем 167 пациентам, рандомизированным в три группы, была назначена КПТ, которую удалось завершить 148 из них. У 19 (11,4%) указанное лечение было прервано из-за серьезных побочных явлений и субъективных причин финансового плана. Если до начала КПТ РНК HCV регистрировалось в крови у всех больных ХГС, то спустя 4 недели терапии быстрый вирусологический ответ был получен у $59,2 \pm 6,7\%$ лиц 1-й группы, $58,9 \pm 6,6\%$ – 2-й и у $80,7 \pm 5,2\%$ – 3-й. Причем в последнем случае результат оказался достоверно более высоким, чем у пациентов 1-й и 2-й групп (в обоих случаях $p < 0,05$). Выявленная закономерность продолжала сохраняться и спустя 6 месяцев после завершения КПТ. Так, если устойчивый вирусологический ответ был достигнут у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно в $44,4 \pm 6,8$ и $44,6 \pm 6,6\%$ случаев, то у получавших разработанную нами диету – в $75,4 \pm 5,7\%$ ($p_{1-2} > 0,05$; p_{1-3} и $p_{2-3} < 0,01$).

Выводы

Результаты, полученные нами при исследовании 167 больных хронической HCV-

инфекцией, позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных ХГС величина рН ткани печени достоверно снижена по сравнению с таковой у лиц с невирусными заболеваниями печени.

2. Уровни показателей кислотности печени и кожи красной каймы губ у больных ХГС и другими заболеваниями печени коррелируют между собой.

3. Применение у больных ХГС лечебного питания с «защлачивающими» свойствами обеспечивает, в отличие от традиционной диеты №5, повышение эффективности проводимой этим лицам КПТ.

Список литературы

1. Повышение эффективности комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Ю.М. Амбалов, А.В. Ткачев, И.И. Васильева и др. // материалы V науч.-практ. конф. ЮФО. – Краснодар; Сочи, 2010. – С. 18–19.
2. Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С / И.П. Баранова, Л.Н. Афтаева, Л.И. Краснова и др. // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 13–16.
3. Зависимость вирусной нагрузки от характера лечебного питания больных хроническим гепатитом С / И.И. Васильева, В.С. Брусняк, И.О. Халывкина, Н.Н. Алексеева // 63-я итоговая науч. конф. мол. ученых с междуна. участием. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 44–45.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: практ. рук.; пер. с нем. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.
5. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии / С.Н. Мамаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буевров и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
6. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
7. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection / H.R. Cheong, H.Y. Woo, J. Heo et al. // Korean J. Hepatol. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 38–48.
8. Wong J.B. Estimating the cost-effectiveness of ribavirin and pegylated interferon alfa-2b for chronic hepatitis // Hepatology. – 2000. – № 32. – P. 425.

Рецензенты:

Яговкин Э.А., д.м.н., с.н.с., зам. директора Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону;

Ермолова Н.В., д.м.н., с.н.с. ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.

УДК 618.3-008.6:616.1-07

**РОЛЬ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ВАЗОАКТИВНЫХ ГЕНОВ
В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПРЕЭКЛАМПСИИ****Заварин В.В., Калинин М.Н., Радков О.В.***Тверская государственная медицинская академия, Тверь, e-mail: vvezavarin@mail.ru*

Проведен анализ ассоциации полиморфизмов *C825T* гена субъединицы бета-3 гуанин связывающего белка (*GNB3*) и *-786T/C* и *Glu298Asp* эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) с преэклампсией. Обследовано 124 беременные с преэклампсией и 112 здоровых беременных. Аллель *298Asp* гена *NOS3* и аллель *825T* гена *GNB3* ассоциированы с преэклампсией. Аллель *298Glu* и генотип *Glu/Glu* гена *NOS3*, а также аллель *825C* гена *GNB3* связаны со снижением риска заболевания. При преэклампсии установлено синергическое взаимодействие между полиморфными локусами *GNB3/C825T* и *NOS3/(-786T/C)*, тогда как полиморфный locus *NOS3/Glu298Asp* оказывает независимый эффект в формировании этого заболевания.

Ключевые слова: преэклампсия; ген *GNB3*; ген *NOS3*; мультилокусный анализ**ROLE OF GENE-GENE INTERACTIONS OF VASOACTIVE GENES
IN THE FORMATION OF PREDISPOSITION TO PREECLAMPSIA****Zavarin V.V., Kalinkin M.N., Radkov O.V.***Tver State Medical Academy, Tver, e-mail: vvezavarin@mail.ru*

The association of *GNB3 C825T* and *NOS3 -786T/C* and *Glu298Asp* gene polymorphisms with preeclampsia was studied. A total of 124 pregnant women with preeclampsia and 112 healthy pregnant women were examined. Allele *298Asp* of *NOS3* gene and allele *825T* of *GNB3* gene are associated with preeclampsia. Allele *298Glu* and genotype *Glu/Glu* of *NOS3* gene, and allele *825C* of *GNB3* gene are associated with reduced risk of disease. In preeclampsia synergy between polymorphic loci *GNB3/C825T* and *NOS3/(-786T/C)* is established, whereas the polymorphic locus *NOS3/Glu298Asp* has an independent effect in disease development.

Keywords: preeclampsia, *GNB3* gene, *NOS3* gene, multilocus analysis

Преэклампсия является осложнением беременности с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью, в реализации которого участвует множество генетических и средовых факторов [10]. Эндотелиальная дисфункция является ведущим фактором патогенеза преэклампсии [2], однако, роль оксида азота (NO) в ее реализации при гестационном повышении артериального давления (АД) дискуссионна. Вместе с тем при преэклампсии уровень этого вазодилататора снижается, что может быть ассоциировано с генетическим полиморфизмом эндотелиальной синтазы NO, кодируемой геном *NOS3* [5, 6]. Гуанин связывающие белки (G-белки) экспрессируются во всех клетках организма и играют главную роль в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки. Минорный аллель *825T* гена субъединицы бета-3 G-белка (*GNB3*) связан с образованием варианта протеина, обладающего повышенной биологической активностью, приводящей к усиленной сигнальной трансдукции [4, 9]. Полиморфизм *C825T* гена *GNB3* ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [4], однако его связь с преэклампсией остается предметом дискуссий.

Необходимо отметить, что преэклампсия является мультифакториальным заболеванием с высоким коэффициентом наследуемости, для которого характерно отсутствие

воспроизводимости результатов исследования монолокусных ассоциаций в различных популяциях. Объяснение данного феномена находят в явлении межгенных взаимодействий [1]. Мультилокусный анализ полиморфизмов генов, влияющих на функцию эндотелия, может выделить патогенетически значимые комбинации локусов, ассоциированных с преэклампсией, для прогнозирования этого осложнения беременности.

Целью исследования явилось проведение анализа ассоциации полиморфизма *C825T* гена *GNB3*, а также полиморфизмов *-786T/C* и *Glu298Asp* гена *NOS3* с преэклампсией.

Материалы и методы исследования

Обследовано в III триместре 124 беременные с преэклампсией (основная группа) и 112 беременных с нормальным течением гестации (контрольная группа) из популяции русских, проживающих на территории Тверской области. Критерии включения в основную группу: клиническое АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и суточная протеинурия $> 0,3$ г/л, впервые выявленные после 20 недели гестации. Средний возраст в группах – $27,6 \pm 4,3$ и $25,7 \pm 3,5$ года. По данным суточного мониторирования среднесуточное систолическое АД в основной группе – $132,57 \pm 2,78$, в контрольной группе – $109,89 \pm 1,53$ мм рт. ст. ($p = 0,046$), среднесуточное диастолическое АД – $81,05 \pm 1,99$ и $65,45 \pm 0,90$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,032$).

Геномную ДНК выделяли из крови сорбентным методом с использованием набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы *-786T/C* (rs2070744)

и *Glu298Asp* (rs1799983) гена *NOS3*, а также *C825T* (rs5443) гена *GNB3* типировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием наборов праймеров и аллель-специфических разрушаемых гибридационных зондов («Applied Biosystems», США). В качестве детектирующего амплификатора применяли систему регистрации ПЦР в реальном времени «ABI Prism 7500» («Applied Biosystems», США).

Статистический анализ данных выполнен с помощью on-line калькулятора на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 , а также при сравнении с параболой ДеФинетти. Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с преэклампсией рассчитаны отношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-м доверительным интервалом (confidence interval, CI). Анализ межгенных взаимодействий проведен методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) в среде открытой программы MDR v.2.0 beta8 (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>). Метод MDR был разработан для моделирования межгенных взаимодействий высокого порядка, которые невозможно оценить с помощью традиционно используемых в генетической эпидемиологии параметрических методов [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот генотипов *C825T* гена *GNB3* соответствовало закону Харди-Вайнберга (в группе контроля $\chi^2 = 0,21$, $p = 0,65$, среди беременных с преэклампсией $\chi^2 = 0,40$, $p = 0,53$). Отмечается ассоциация полиморфизма *C825T* гена *GNB3* с преэклампсией (табл. 1). Так, вариантный аллель *825T* гена *GNB3* ассоциирован с преэклампсией, т. к. его носительство увеличивает в 1,6 раза риск этого осложнения беременности. Напротив, аллель *C* изучаемого полиморфного маркера является «протективным» в отношении преэклампсии. Было показано, что вариант *825T* является аллелем риска преэклампсии независимо от состава исследуемой популяции [9]. Вместе с тем связь этого генетического маркера с эндотелиальной дисфункцией при чистом варианте преэклампсии не подтверждена, однако присутствует в случае присоединения HELLP синдрома [4]. Фенотипическими особенностями носителей аллеля *825T* гена *GNB3* в отличие от гомозигот *CC* могут быть более высокие показатели АД, избыточная масса тела, эндотелиальная дисфункция [4, 8].

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизма *C825T* гена *GNB3* в контрольной группе беременных и группе пациенток с преэклампсией

Генотипы и аллели	Контроль (<i>n</i> = 112)	Преэклампсия (<i>n</i> = 124)	Критерий χ^2 (<i>p</i>)	OR (95 % CI)
Генотип <i>CC</i>	73 (65,2 %)	68 (54,8 %)	5,15 (0,08)	0,65 (0,38–1,10)
Генотип <i>CT</i>	36 (32,1 %)	45 (36,3 %)		1,20 (0,70–2,06)
Генотип <i>TT</i>	3 (2,7 %)	11 (8,9 %)		3,54 (0,96–13,02)
Аллель <i>C</i>	181 (73,0 %)	181 (81,3 %)	4,53 (0,03)	0,62 (0,40–0,97)
Аллель <i>T</i>	67 (27,0 %)	42 (18,8 %)		1,60 (1,04–2,48)

Распределение частот генотипов полиморфизмов гена *NOS3* также соответствовало закону Харди-Вайнберга, за исключением генотипов локуса *NOS3/Glu298Asp* в группе беременных с нормальным течением гестации. Для полиморфизма *Glu298Asp* в группе контроля $\chi^2 = 7,51$ ($p = 0,006$), среди пациенток с преэклампсией $\chi^2 = 0,57$ ($p = 0,45$), для полиморфизма $-786T/C$ в аналогичных группах: $\chi^2 = 1,44$ ($p = 0,23$) и $\chi^2 = 0,49$ ($p = 0,48$) соответственно.

Статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей полиморфизма $-786T/C$ гена *NOS3* между группами беременных в нашем исследовании не установлено (табл. 2). Однако мутантный аллель $-786C$ гена *NOS3* связан с проявлениями дисфункции эндотелия и преэклампсией в близкой к нашей восточноевропейской популяции, несмотря на то, что у носителей

этого аллеля концентрация NO в плазме крови выше [5].

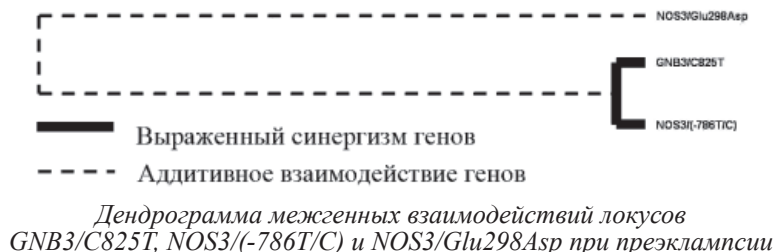
Полиморфизм *Glu298Asp* гена *NOS3* ассоциирован с преэклампсией. Так, гетерозиготный генотип увеличивает риск преэклампсии в 2,45 раза, а носительство аллеля *298Asp* – в 1,92 раза. Напротив, присутствие аллеля *298Glu* или генотипа *Glu/Glu* ассоциируется с уменьшением вероятности гестационного повышения АД. Кроме того, носительство гаплотипа «*Asp298–786C–4b*» гена *NOS3* связано с двукратным увеличением риска преэклампсии при сравнении с гаплотипом «*Glu298–786T–4b*» [6]. Однако утверждению о связи полиморфизма *Glu298Asp* гена *NOS3* с преэклампсией противостоят весьма обширные мультипопуляционные исследования типа случай-контроль [10]. С другой стороны, носительство «протективного» аллеля *298Glu* ассоции-

ровано с увеличением уровня NO в плазме, что, вероятно, может защищать от развития преэклампсии [5].

Проведено моделирование межгенных взаимодействий исследованных полиморфизмов при преэклампсии методом MDR, позволившее выбрать комбинации полиморфных локусов, которые имеют наибольшую патогенетическую значимость для развития этого осложнения беременности. Статистически значимой оказалась трехлокусная модель *GNB3/C825T*×*NOS3/Glu298Asp*×*NOS3/(-786T/C)*, которая обладает 100%-й воспроизводимостью (Cross-validation Consistency) и 84,6% точностью предсказания (Testing Balanced Accuracy) ($p = 0,025$).

Методом MDR установлено, что наибольшая доля энтропии в отношении статуса «случай-контроль» связана с локусом *NOS3/Glu298Asp* и равна 14,12%. Локусы *GNB3/C825T* и *NOS3/(-786T/C)* объясня-

ют только 1,31 и 0,79% энтропии соответственно. Данные результаты согласуются с результатами монолокусного анализа ассоциаций для локуса *NOS3/Glu298Asp*. В то же время межгенные взаимодействия пар локусов *GNB3/C825T*×*NOS3/Glu298Asp* и *NOS3/(-786T/C)*×*NOS3/Glu298Asp* являются довольно слабыми (0,05 и 0,56% энтропии соответственно). Напротив, на долю комбинации локусов *GNB3/C825T*×*NOS3/(-786T/C)* приходится 9,15% фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный синергический эффект обоих полиморфизмов. На рисунке представлена дендрограмма кластерного анализа результатов моделирования межгенных взаимодействий методом MDR при гестозе. Результаты нашего исследования согласуются с данными о нелинейных эпистатических взаимодействиях полиморфных генов, участвующих в регуляции артериального давления [3].



Заключение

Таким образом, аллель *298Asp* гена *NOS3* и *825T* гена *GNB3* ассоциированы с гестозом. Аллель *298Glu* и генотип *Glu/Glu* гена *NOS3*, а также аллель *825C* гена *GNB3* связаны со снижением риска заболевания. В то время как полиморфный локус *NOS3/Glu298Asp* оказывает выраженный независимый эффект в формировании преэклампсии, локус *NOS3/-786T/C* вносит вклад в фенотипическую реализацию этого осложнения беременности преимущественно за счет синергического взаимодействия с полиморфным локусом *GNB3/C825T*.

Список литературы

1. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility / J.H. Moore, J.C. Gilbert, C.T. Tsai et al. // Journal of Theoretical Biology. — 2006. — Vol. 241. — P. 252–261.
2. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women / J. Blaauw, R. Graaff, M.G. van Pampus et al. // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105, №3. — P. 626–632.
3. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele / C.T. Tsai, D. Fallin, F.T. Chiang et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 41, №1. — P. 9–15.
4. C825T polymorphism in the human G protein beta 3 subunit gene and preeclampsia: a case control study / M.W. Jansen, R.M. Bertina, H.L. Vos et al. // Hypertens. Pregnancy. — 2004. — Vol. 23, №2. — P. 211–218.

5. Effects of eNOS polymorphisms on nitric oxide formation in healthy pregnancy and in preeclampsia / V.C. Sandrim, A.C. Palei, J.T. Sertorio et al. // Mol. Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 16, №7. — P. 506–510.

6. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study / N.C. Serrano, J.P. Casas, L.A. Díaz et al. // Hypertension. — 2004. — Vol. 44. — P. 702–707.

7. Moore J.H., Williams S.W. New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension // Ann. Med. — 2002. — Vol. 34. — P. 88–95.

8. Nakayama T., Yamamoto T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective // Endocrine Journal. — 2009. — Vol. 56, №8. — P. 921–934.

9. Role of C825T polymorphism of GNB3 gene in preeclampsia / X. Tang, M. Guraju, G.P. Rajendran et al. // Hypertens. Pregnancy. — 2006. — Vol. 25, №2. — P. 93–101.

10. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia / A. Singh, D. Sharma, C. Raghunandan et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2010. — Vol. 63, №3. — P. 244–251.

Рецензенты:

Мазур Е.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных заболеваний ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздравсоцразвития России», г. Тверь;

Петрова М.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздравсоцразвития России», г. Тверь.

Работа поступила в редакцию 21.09.2011.

УДК 616.61-006: 616-092.9.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ПЕРЕД НЕФРЭКТОМИЕЙ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ¹Иванов А.П., ²Тюзиков И.А.¹ГОУВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,
Ярославль, e-mail: rector@yma.ac.ru;²Медицинский Центр диагностики и профилактики, Ярославль, e-mail: ymc2003@list.ru

В экспериментальном исследовании на животных проведено изучение и сравнение динамики биогенных аминов в крови и почке в течение 30 суток после моделирования резекции почки и односторонней нефрэктомии. Выявлен более выраженный и длительный дисбаланс сосудосуживающих и сосудорасширяющих биогенных аминов после нефрэктомии в сравнении с резекцией почки. К концу эксперимента в группе животных после резекции произошла нормализация медиаторного дисбаланса, в то время как после нефрэктомии в течение указанного срока наблюдения этого не произошло. Сделан вывод о том, что резекция почки по сравнению с нефрэктомией является более безопасной и щадящей операцией с точки зрения гомеостаза.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, нефрэктомия, биогенные амины**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF ADVANTAGES OF KIDNEY RESECTION BEFORE NEPHRECTOMY IN RENAL TUMOR**¹Ivanov A.P., ²Tyuzikov I.A.¹The Yaroslavl state medical academy, Yaroslavl, e-mail: rector@yma.ac.ru;²The medical Center of diagnostics and preventive maintenance, Yaroslavl, e-mail: ymc2003@list.ru

In an experimental research on animals the study and comparison of biogenic amines dynamics in blood and kidney within 30 day after modeling resection of a kidney and unilateral nephrectomy is carried out. Is revealed more expressed and long disbalance of vasoconstrictor and vasodilatation biogenic amines after nephrectomy in comparison with resection of a kidney. By the end of experiment in group of animals after resection there was a normalization of mediator disbalance, while after a nephrectomy during the specified term of supervision it has not taken place. The conclusion is made that resection of a kidney in comparison with nephrectomy is more safe and sparing operation from the point of view of homeostasis.

Keywords: renal tumor, resection of a kidney, nephrectomy, biogenic amines

Изучение обмена биогенных аминов как медиаторов вегетативной нервной системы и этиологических факторов различных заболеваний человека имеет давнюю историю [1, 3, 6, 8, 9, 10]. В последние годы при лечении рака почки в стадии T1-2 всё чаще используются органосохраняющие операции не только по классическим абсолютным или относительным показаниям, но и по элективным (т.е., при здоровой противоположной почке). Достаточно хорошо отработана их техника, изучены ближайшие и отдаленные результаты, эффективность и радикальность в сравнении с классической нефрэктомией [2, 5]. Подавляющее большинство подобных исследований характеризуется преимущественно клиническими обоснованиями органосохраняющих операций при раке почки. В связи с современным повышенным научным интересом к нейрогуморальным и метаболическим аспектам заболеваний человека представляется актуальным изучение особенностей медиаторного обмена при наиболее социально значимых заболеваниях человека, к которым можно отнести онкологические, в частности, рак почки [2, 4, 5]. Однако в современной литературе последних лет эксперимен-

тальных работ по изучению медиаторных особенностей различных хирургических методов лечения рака почки мы не нашли. Вместе с тем роль биогенных аминов как медиаторов симпато-адреналовой системы в регуляции гомеостаза чрезвычайно важна, особенно в раннем послеоперационном периоде, поскольку они могут запускать патологические реакции, лежащие в основе ранних осложнений хирургического вмешательства на почке.

Цель исследования: изучить и сравнить динамику основных биогенных аминов в раннем послеоперационном периоде после резекции почки и нефрэктомии при раке в условиях эксперимента на лабораторных животных.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 100 белых беспородных крысах – самцах весом 180–200 г, колебания веса животных одной группы были в пределах 10–20 г. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985). Все животные находились в одинаковых условиях обитания (дре-

весная подстилка из опилок и стружки, температура помещения 22–24 °С, 12-часовой режим смены освещения) и кормления (стандартный брикетированный корм). Все опытные животные были разделены на две группы: первой группе белых крыс была произведена резекция левой почки, у второй группы крыс левая почка была удалена полностью. В обеих группах животных определение биохимических показателей производили в крови, обеих почках (1 группа) или правой почке (2 группа) на 7, 16 и 30 дни после операции. Группу контроля составили 30 intactных крыс, у которых в течение всего периода эксперимента изменений в изучаемых параметрах не отмечалось. Для приготовления стандартных проб использовали гистамин дигидрохлорид фирмы «Fluka» (Швейцария) и серотонин-креатинин сульфат фирмы «Reanal» (Венгрия). Уровень адреналина (АД), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) определялся дифференциально-флуориметрическим методом В.О. Осинской. Концентрация катехоламинов в крови выражалась в мкг/мл. Анализ данных проводился на основании статистических стандартных программ Statistica for Window v.6.0. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание адреналина (АД) у крыс в крови после резекции почки на 7 день эксперимента повышалось на 23%, а после нефрэктомии – на 52% по отношению к intactным крысам ($p < 0,05$). К 16 дню в обеих опытных группах отмечалось падение содержания АД на 35% после резекции и на 50% после нефрэктомии по отношению к intactным крысам и на 48 и 68% по отношению к 7 дню ($p < 0,05$). К окончанию эксперимента в обеих группах опытных животных имела место нормализация исследуемого показателя. Несмотря на то, что операции подвергалась только левая почка (резекция или ее полное удаление), содержание АД изменялось и в другом парном органе. Так, в правой почке на 7 день после резекции достоверно снижался уровень АД на 34%, а после эктомии – соответственно на 78% ($p < 0,05$). На 16 день опыта по отношению к 7 дню, в группе крыс после резекции произошло повышение уровня АД на 13%, а у животных после нефрэктомии концентрация АД возрастала в 2,8 раза. К 30 дню исследования происходила нормализация изучаемого показателя.

На 7 день после резекции в крови у животных повышался уровень норадреналина (НА) на 22%, а после нефрэктомии его концентрация снижалась на 18% ($p > 0,05$) по отношению к intactным крысам и на 38% ($p < 0,05$) по отношению к группе с ее резекцией. К 16 дню эксперимента в обеих опытных группах животных концентрация НА возросла на 60% после резекции и на 25% после нефрэктомии по отношению к

intactным крысам и на 30 и 49% по отношению к 7 дню. К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией имела место нормализация исследуемого показателя; во второй группе уровень НА был достоверно повышен и в отношении контроля (на 52%) и в отношении 1 группы (на 48%) ($p < 0,05$). При этом достоверной разницы в изучаемых показателях в правой и левой почке не обнаружено.

Эксперимент продемонстрировал послеоперационные изменения концентрации вазодилатирующих медиаторов, в частности, дофамина (ДА). На 7 день после резекции и удаления левой почки в крови имело место снижение содержания дофамина (ДА) на 32 и 26% ($p < 0,05$) соответственно. К 16 дню эксперимента в обеих опытных группах животных содержание ДА еще упало на 43% после резекции и на 78% после нефрэктомии по отношению к intactным крысам и на 16 и 70% соответственно по отношению к 7 дню. К окончанию эксперимента в группе животных с резекцией почки имела место нормализация исследуемого показателя, однако, в группе с нефрэктомией концентрация ДА была достоверно ниже как в отношении контроля (на 52%), так и в отношении группы резекции (на 44%). У животных после удаления левой почки состояние дофаминергической системы в правой почке продолжало ухудшаться: содержание ДА продолжало снижаться (на 30% по отношению к 7 дню) и стало достоверно отличаться (на 34%) от первой группы животных. К 30 дню эксперимента в группе животных с резекцией произошло восстановление уровня ДА, после же нефрэктомии концентрация ДА в правой почке оставалась более низкой по отношению к intactному контролю на 54% и к 1 группе – на 44%. Дефицит ДА вызывает в организме превалирование сосудосуживающих влияний, аналогичных с АД и НА.

Таким образом, эксперимент показал, что в течение первых 30 суток после любой операции на почке в организме лабораторных животных происходят существенные повышения концентрации сосудосуживающих биогенных аминов (адреналин, норадреналин) на фоне относительного дефицита сосудорасширяющих биогенных аминов (в частности, дофамина), что косвенно указывает на возможность нарушения органного сосудистого тонуса с возможными явлениями тканевой гипоперфузии и гипоксии. Подобные изменения носили менее выраженный и стойкий характер после резекции почки, чем после нефрэктомии. Это свидетельствовало о лучших условиях микроциркуляции в органах и тканях после резекции

почки по сравнению с нефрэктомией. У всех животных после резекции почки к концу периода эксперимента возникшие нарушения медиаторного дисбаланса полностью нормализовались или имели тенденцию к этому, чего нельзя было сказать о группе животных после нефрэктомии, в которой к 30 дню эксперимента указанные медиаторные нарушения так и не нормализовались.

Заключение

Резекция почки при ее раке показала себя в эксперименте как более безопасная и щадящая с точки зрения «вегетативно-медиаторного» дисбаланса операция, чем нефрэктомия. Эксперимент показал, что только после резекции почки по поводу рака происходит полноценное и более быстрое восстановление важнейших гомеостатических параметров организма в течение первого месяца после операции. При экстраполяции на людей это означает нормализацию гомеостаза к моменту выписки из стационара. После нефрэктомии этого не наблюдается, организм находится в состоянии неустойчивого равновесия, что может привести к нарушению работы различных органов и систем органов, включая оставшуюся почку, с исходом в ранние послеоперационные осложнения.

Список литературы

1. Айнсон Х.Х., Айнсон Э.И. Влияние изменений в метаболизме серотонина на его содержание в лимфе и крови. Сравнительно-физиологические исследования вегетативных функций. – М.: Медицина, 1988. – С. 98–105.

2. Аляев Ю.Г., Варшавский В.А., Ахвледиани Н.Д. Со-временные аспекты гистоморфологических методов исследования при заболеваниях почек // Материалы Пленума Российского Общества урологов. – Краснодар, 2010. – С. 11–14.

3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Наука, 1975. – 447 с.

4. Бизунок Н.А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4 (10). – С. 11–18.

5. Морфологические исследования при опухолях почек / Т.Б. Пономарева, А.И. Петруняев, М.И. Давидов и др. // Материалы Пленума Российского Общества урологов. – Краснодар, 2010. – С. 190–191.

6. Сергеев П.В., Валеева Л.А., Шимановский Н.Л. Рецепторы дофамина. Роль в регуляции деятельности сердца и сосудов // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61, № 1. – С. 63–69.

7. Ching T.L., Koelemij J.G., Bast A. The effect of histamine on the oxidative burst of HL60 cells before and after exposure to reactive oxygen species // Inflammatory Research. – 1995. – Vol. 44, № 3. – P. 99–104.

8. Dormandy J.A. Serotonin and haemoreology // Intern. J. of Cardiol. – 1987. – Vol. 14. – P. 213–219.

9. Heistadt D.D. Serotonin and Histamin experiment vascular disease // Int. J. of Cardiol. – 1987. – Vol. 14. – P. 205–212.

10. Sanger G.J. 5-Hydroxytryptamine and functional level disorders // Neurogastroenterol. Motil. Dec. – 1996. – № 8. – P. 319–331.

Рецензенты:

Яненко Э.К., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГУ «НИИ урологии» МЗ и СР РФ, г. Москва;

Сафаров Р.М., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом ФГУ «НИИ урологии» МЗ и СР, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 616.135 – 053.1 – 005

К ВОПРОСУ О КЛАССИФИКАЦИИ ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ДУГИ АОРТЫ

Иванов А.А., Аракелян В.С.*Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН,
Москва, e-mail: info@heart-house.ru*

Статья посвящена вопросам классификации редкого врожденного порока сердечно-сосудистой системы – врожденной деформации дуги аорты. Работа основана на опыте лечения 54 пациентов в отделении сосудистой хирургии НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН с 1960 по 2010 год, что является наибольшим мировым опытом, данных мировых периодических изданий в области грудной и сердечно-сосудистой хирургии. Предложена новая классификация, на основе которой разработан алгоритм выбора методов интраоперационной защиты организма на этапе пережатия аорты. При извитости грудной аорты выделено значение сопутствующей коарктации, которая может изменить планирование методов защиты.

Ключевые слова: врожденная деформация дуги аорты, кинкинг аорты, классификация, коарктация аорты

TO THE QUESTION ON CLASSIFICATION OF CONGENITAL DEFORMATION OF ARCH OF AORTA

Ivanov A.A., Arakelyan V.S.*Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow, e-mail: info@heart-house.ru*

The article is devoted to the questions of classification of rare congenital defect of cardiovascular system – congenital deformation of the arch of the aorta. The work is based on the results of treatment of 54 patients at the Department of Vascular surgery of Bakulev Scientific Center of Cardiovascular surgery of Russian Academy of Medical Science in 1960–2010. It is the most valuable world experience in the field of pectoral and cardiovascular surgery described in world periodicals. The algorithm of methods of interoperative organism protection at the stage of cross-clamping aortas is based on the new classification described in the article. The importance of the coarctation of the aorta is undoubted and can be useful in planning the methods of protection.

Keywords: congenital deformation of an arch of an aorta, kinking of aortas, classification, coarctation of aorta

История хирургии дистального отдела аорты насчитывает уже более полувека. Достигновения современной медицины сделали возможным оперативное лечение большинства врожденных и приобретенных пороков и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лечение редких пороков развития описывается как спорадические случаи и требует систематизации для дальнейшего изучения. Один из редко встречаемых пороков – врожденная деформация дуги аорты.

В 1931 г. Н. Rosier и P.D. White впервые описали необычно извилистую и удлиненную нисходящую аортальную дугу на материале двух секций. T. Beavan и соавт. в 1947 г. привели случай резко удлиненной аномальной дуги аорты, выходящей на шею справа. Эти авторы ссылаются на D. Reid, который в 1914 г. наблюдал аналогичный вариант у недоношенного плода. W. Reich (1949) в работе о болезнях аорты кратко описал одно наблюдение, очень сходное с аномально изогнутой удлиненной дугой аорты [1, 2]. C. Souders и соавт. в 1951 г. подробно представили анатомическую структуру аномально изогнутой удлиненной дуги аорты и впервые попытались изложить клинические проявления этой редкой патологии (3 наблюдения) [8].

В 1973 г. А.В. Покровский предложил для обозначения изучаемой патологии термин «врожденная извитость дуги аорты» [3]. Вопрос терминологии в данном случае является весьма важным. В отечественной и зарубежной литературе встречается множество названий, описывающих один и тот же порок развития сердечно-сосудистой системы: шейная дуга аорты, псевдокоарктация, атипичная коарктация, кинкинг, баклинг, мегааорта, лупинг, шейная дуга аорты с двойным изгибом и др. [1–9]. Отсутствие единого подхода к определению патологии вызывает путаницу в рассмотрении данных.

Целью работы стала систематизация имеющихся данных и предложение классификации, удобной для использования в клинической практике.

В основу работы положен анализ 54 клинических наблюдений пациентов с ВДДА, оперированных в отделении артериальной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с 1960 по 2010 год, что является наибольшим мировым опытом, данных мировых периодических изданий в области грудной и сердечно-сосудистой хирургии. Распределение пациентов по локализации было: локальное поражение аорты между левой общей сонной и под-

ключичной артериями 18 человек (33,3%), с вовлечением устья подключичной артерии и начального отдела нисходящей аорты 27 больных (50%), дистальнее левой подключичной артерии 9 больных (16,7%).

В мировой литературе нам не встретилось публикаций, в которых отражалась бы попытка классифицировать разрозненные данные о врожденной деформации аорты по форме, локализации, сопутствующих пороках развития и т.д. В отечественном руководстве «Клиническая ангиология» под руководством акад. А.В. Покровского (2004 г.) приводится классификация, наиболее точно и полно отражающая все многообразие форм этой редкой патологии [2].

Различаются следующие типы деформации дуги аорты:

- I. По топографоанатомическому типу.
 - правосторонняя;
 - левосторонняя.
- II. По виду деформации:
 - удлинение;
 - извитость;
 - петле- и кольцообразование;
 - перегиб.
- III. По локализации измененного сегмента:
 - между брахиоцефальным стволом и левой общей сонной артерией;
 - между левой общей сонной и левой подключичной артериями, с захватом устья последней в процесс;
 - в начальном сегменте нисходящей грудной аорты.
- IV. По расположению:
 - шейное;
 - внутригрудное.
- V. По комбинации данной аномалии с другими пороками сердца:
 - тетрада Фалло, ДМЖП, подклапанный стеноз аорты, гипоплазия, извитость общих сонных артерий, осложненное течение аномалии с развитием аневризм дуги нисходящей грудной аорты, аневризм ветвей дуги аорты.
- VI. По клиническому течению:
 - асимптомное течение;
 - коарктационный синдром;
 - синдром, характерный для аневризм грудной аорты;
 - компрессионный синдром.

В клинике расположение врожденной деформации дуги аорты между брахиоцефальным стволом и левой общей сонной артерией отмечено только в 1 случае, при этом оперативное лечение не проводилось (отказ пациента), данных ангиографического исследования не сохранилось. Диагноз

поставлен на основе ослабленной пульсации на левой общей сонной артерии, левой верхней конечности и нижних конечностях, наличию расширения тени средостения с множественными выпячиваниями, систолическому шуму в проекции образования. По литературным данным, расположение деформации аорты сразу дистальнее брахиоцефального ствола отмечено только в 1 случае [10]. Однако и в этом наблюдении описывается окклюзия левой сонной и подключичной артерии, отходящих от кинкинга аорты. Нельзя исключить, что именно сдавление аневризмой дуги аорты привело к тромбозу этих ветвей, и поэтому ангиографические данные трактовались как кинкинг, начинающихся проксимальнее левой ОСА. Таким образом, расположение кинкинга аорты, начинающегося ранее отхождения левой сонной артерии, требует дальнейшего изучения и на данный момент не является убедительным.

Необходимо отметить, что в клинической практике наибольшее значение имеет уровень пережатия аорты и соответственно выбор метода защиты спинного мозга и внутренних органов на этом этапе операции, необходимость селективной перфузии ветвей дуги аорты. Учитывая частоту пережатия дуги аорты проксимальнее левой ОСА, частоту развития геморрагических, почечных и спинальных осложнений можно разделить все виды врожденной деформации аорты на 2 типа:

I тип – ВДДА, располагающаяся проксимальнее левой подключичной артерии:

Ia – изолированное поражение сегмента дуги аорты между левой общей сонной и левой подключичной артериями;

Iб – между левой общей сонной и левой подключичной артериями, с захватом устья последней в процесс;

II тип – ВДДА, располагающаяся дистальнее левой подключичной артерии:

IIa – изолированный кинкинг аорты;

IIб – кинкинг с сопутствующей коарктацией аорты;

Распределение по предложенной классификации будет следующим: Ia – 33,3%, Iб – 50%, IIa – 7,4%, IIб – 9,3%.

При таком делении относительно проще выработать единую тактику хирургического лечения пациентов: при первом типе ВДДА оперативное показано в условиях вспомогательного искусственного кровообращения, при этом необходимо иметь в виду необходимость селективной перфузии левой сонной и/подключичной артерии, возникающей в трети случаев.

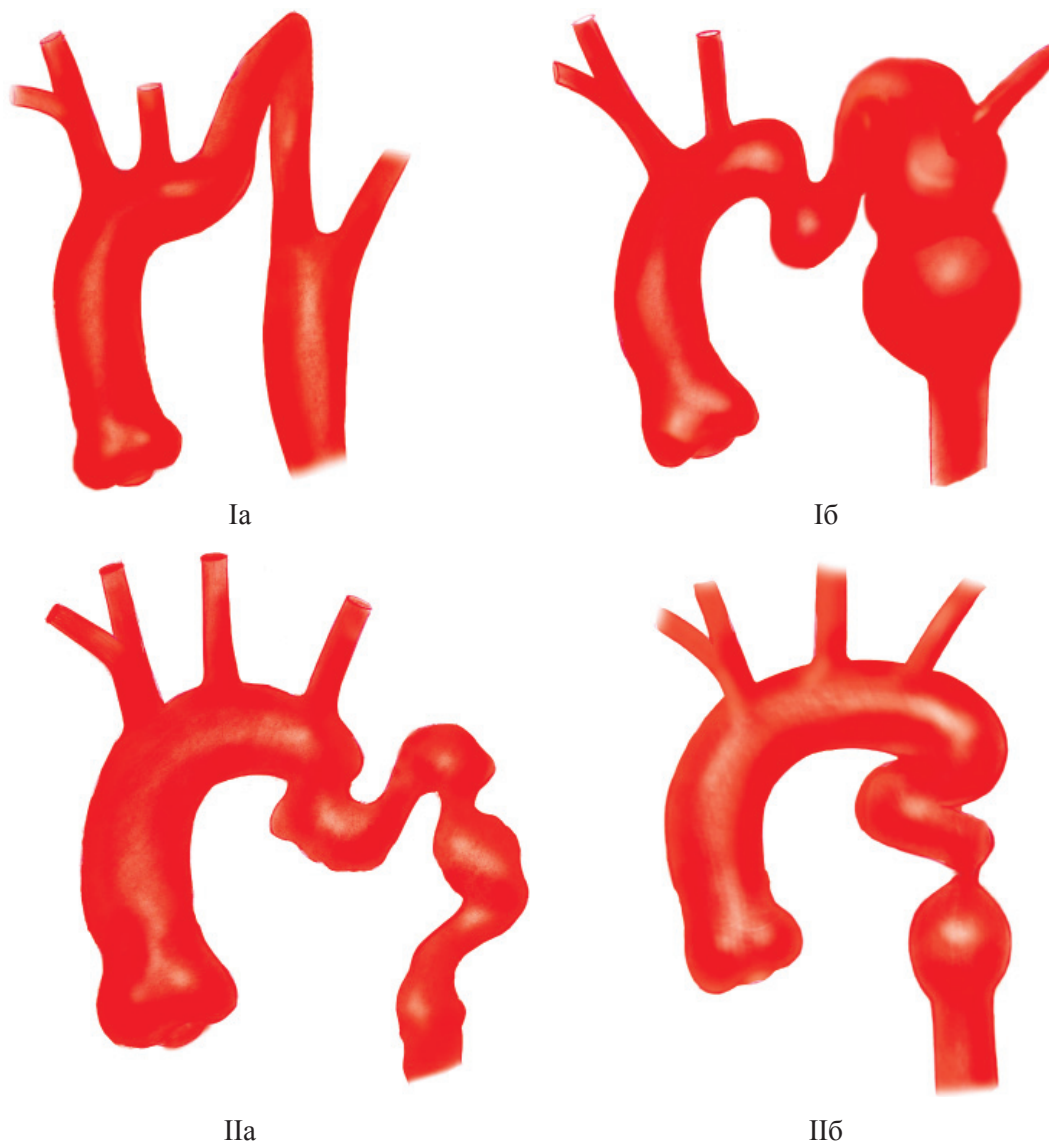


Рис. 1. Схематическое изображение типовых форм врожденной деформации аорты согласно предложенной классификации

При втором типе ВДДА возможно проведение хирургического лечения без использования вспомогательного искусственного кровообращения. При этом необходимо соблюсти следующие условия:

- наличие коарктационного синдрома с градиентом АД не менее 40 мм рт.ст;
- небольшие размеры аневризмы аорты (не более 40 мм);
- возможность наложения анастомоза конец в конец при кратковременном пережатии аорты (не более 30 минут) при неполной коарктации;
- отсутствие или полную компенсацию соматической (в первую очередь кардиальной) патологии;
- отсутствие аббератных ветвей дуги аорты;

– отсутствие левосторонней торакотомии, травм грудной клетки с гемотораксом;

При соблюдении вышеуказанных условий возможно проведение оперативного лечения в условиях нормотермии или умеренной гипотермии с обязательным дренированием спинномозговой жидкости или другими дополнительными методами защиты. Наличие полной типичной коарктации аорты как сопутствующего порока при врожденной деформации грудного отдела аорты делает организм менее чувствительным к пережатию аорты и при отсутствии факторов риска позволяет провести оперативное лечение без вспомогательного искусственного кровообращения, однако вышеуказанные условия могут быть соблюдены не более чем у 10% пациентов.

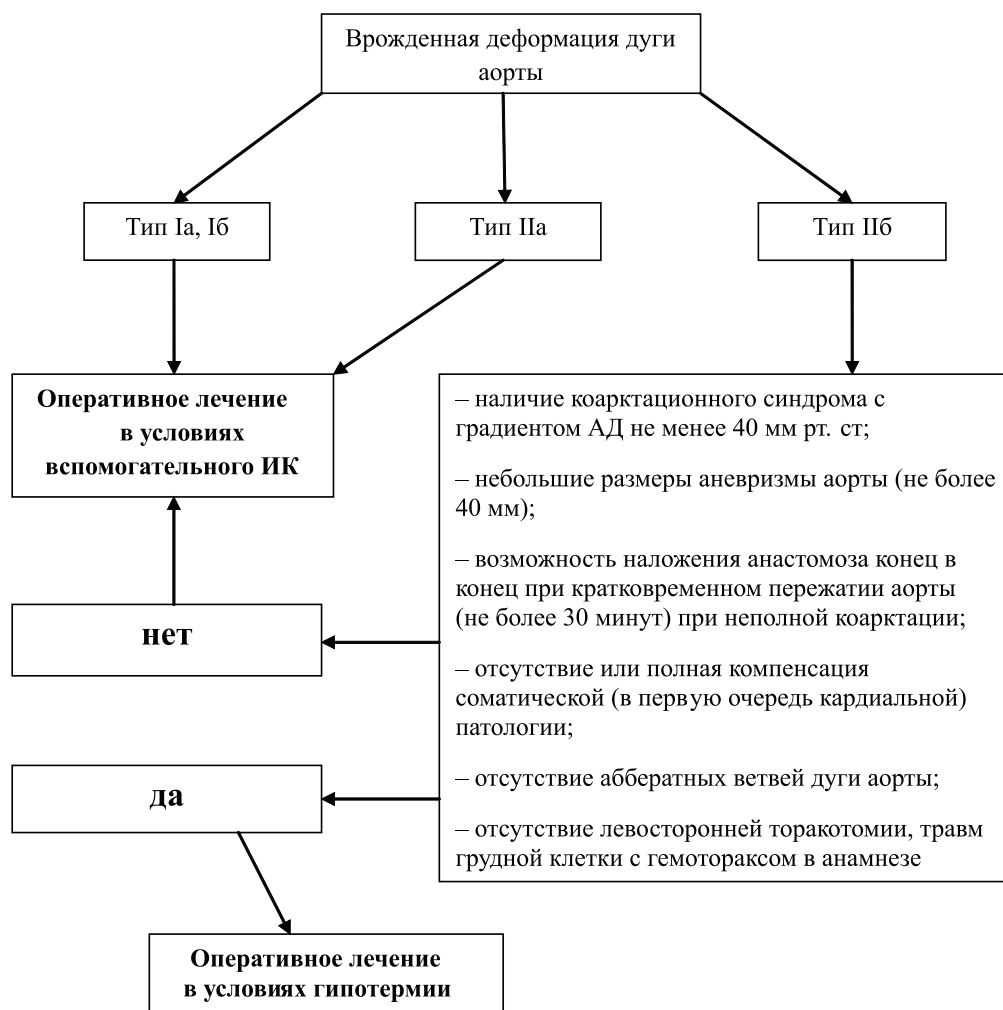


Рис. 2. Алгоритм выбора метода защиты внутренних органов

Список литературы

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989.
2. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Т. 1. – М.: Медицина, 2004. – 808 с.
3. Покровский А.В., Холматов И.К., Зингерман Л.С. Врожденная извитость дуги аорты // I конф. хирургов и урологов республик Прибалтики. – Рига, 1973. – С. 163–167.
4. Acikel U., Ugurlu B., Hazan E., Salman E. Cervical aortic arch. A case report // Angiology. – 1997 Jul. – №48(7). – P. 659–62.
5. Long tortuous aorta in a child with Larsen syndrome / O. Baspinar, M. Kilinc, A. Balat, M.A. Celkan, Y. Coskun // Can J Cardiol. – 2005 Mar. – №21(3). – P. 299–301.
6. Cervical aortic arch with mediocystic necrosis / P. Cao, P. Angelini, L. Colonna et al. // Bull. Texas Heart Inst. – 1980. – Vol. 9. – P. 188–193.
7. Kinking of the aorta: long-term prognosis / A. Drabek, J. Wodniecki, L. Poloński, E. Adamowicz, M. Tendera // Cor Vasa. – 1987. – Vol. 29(2). – P. 149–51.
8. Souders C., Pearson C.M., Adams H.D. Aortic deformity simulation mediastinal tumor: subclinical form of coarctation // Dis. Chest. – 1951. – Vol. 20, №4. – P. 35–45.
9. Steinberg L., Hagstrom J.W.C. Congenital aortic valvular stenosis and pseudocoarctation («kinking, buckling») of the arch of the aorta: report of four cases including an autopsy study on one case with parietal endocardial fibrosis and fibroelastosis // Circulation. – 1962. – №25. – P. 545–552.
10. Tsai L.M. Figure-eight kinking of the aorta (pseudocoarctation) coexistent with coarctation / L.M. Tsai, M. Fu, C.H. Chang // Chest. – 1990. – Vol. 97. – P. 1239–1240.

Рецензенты:

Ковалев С.А., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиохирургии №2 ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж;

Ольшанский М.С., д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.

УДК: 616.831-07:616-053.3/4-001

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

Карпов С.М., Лубенец А.Е., Христофорандо Д.Ю., Шарипов Е.М.

*МУЗ ГКБ скорой медицинской помощи, отделение челюстно-лицевой хирургии, Ставрополь,
e-mail: Dima-plastic@rambler.ru*

Детская черепно-мозговая травма всегда оставалась большой проблемой для общества, т.к. при травме страдает молодая, незрелая ткань мозга. Особенностью детской ЗЧМТ являются ее тяжелые последствия. В этой связи всегда возникает вопрос, в какой степени могут страдать когнитивные нарушения у пострадавших детей, т.к. данной обстоятельство определяет качество жизни ребенка. В связи с высокими компенсаторными механизмами детского организма диагностика тяжести состояния детей в остром и особенно в отдаленном периоде после травмы крайне сложна, что часто приводит к затруднению в оценке неврологических последствий. Метод вызванных потенциалов (Р300) в определенной мере позволяет уточнить степень когнитивных нарушений при детской нейротравме.

Ключевые слова: вызванные потенциалы Р300, закрытая черепно-мозговая травма, нейропсихологическое исследование

KOGNITIVE OF INFRINGEMENTS IN THE ACUTE PERIOD OF THE CRANIOCEREBRAL TRAUMA AT CHILDREN

Karpov S.M., Lubenec A.E., Christoforando D.U., Sharipov E.M.

MUE CCH The first help, Branch of maxillofacial surgery, Stavropol, e-mail: Dima-plastic@rambler.ru

The children's craniocerebral trauma always remained to be a big problem for a society since at a trauma to the young, unripe fabric of a brain suffers. Feature of nursery Injury is its heavy consequences. In this connection always there is a question, in what degree can suffer cognitive infringements on the suffered children since given the circumstance defines the quality of a life of the child. In connection with high compensatory mechanisms of a children's organism, diagnostics of weight of a condition of children in acute and especially in the remote period after a trauma is extremely complex, that in estimations of neurologic consequences. The method of the evoked potentials (P300) in the certain measure degree cognitive infringements often leads to difficulty to allow such a specify at a nursery Injury.

Keywords: the evoked potentials P300, the closed craniocerebral trauma, neuropsychological research

Нейротравма остается одной из наиболее трудных и нерешенных задач здравоохранения. Эта ситуация усугубляется в настоящее время еще и тем, что в связи с нарастанием технического прогресса ежегодно увеличивается число случаев травм среди детского населения. Данный факт имеет огромное социальное значение из-за своей распространенности и тяжести медицинских и экономических последствий.

По данным проведенного в конце 80-х годов эпидемиологического изучения черепно-мозгового травматизма, в нашей стране ежегодно получают повреждения головного мозга свыше 1 млн 200 тыс. человек [7]. Данная статистика позволяет утверждать, что черепно-мозговая травма является «ореолом цивилизации человека» с тенденцией к увеличению ее в технократическом будущем [1, 2, 3, 6]. По утверждению отечественных исследователей [11], нейротравма среди детей встречаются в 25–45% случаев. В отдаленном периоде независимо от тяжести перенесенной травмы у 40–60% больных отмечаются стойкие неврологические расстройства, которые могут приводить к инвалидизации [6].

Особенностью детской ЗЧМТ являются ее тяжелые последствия. В связи с высокими компенсаторными механизмами

детского организма, диагностика тяжести состояния детей в остром и особенно в отдаленном периоде после травмы крайне сложна, что часто приводит к затруднению в оценке неврологических последствий [8]. Данное обстоятельство определяет поиск дальнейших объективных подходов к оценке функционального состояния головного мозга при разных формах детской ЗЧМТ в остром периоде, с применением комплексной оценки нейропсихологических методов обследования, чем и обуславливает актуальность данной проблемы.

Цель исследования: изучить степень когнитивных нарушений в остром периоде ЗЧМТ с помощью нейрофизиологических методов исследования и нейропсиходиагностического тестирования.

При отборе пациентов применялись следующие критерии включения: возраст от 7 до 16 лет; подтвержденный диагноз закрытой ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром периоде травмы; отсутствие в анамнезе тяжелой перинатальной патологии; значимых сопутствующих соматических заболеваний на период исследования.

Обследование проводилось в остром периоде ЗЧМТ. Пострадавшие дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили дети, перенесшие сотрясение голов-

ного мозга (СГМ) – 56 (52,3%) человек. 2-ю группу составили дети с ушибом головного мозга лёгкой степени (УГМЛС) – 51 (47,7%) человек. Контрольную группу составили 15 детей того же возраста.

Считается, что вызванные потенциалы являются индикаторами электрических процессов работы мозга, связанных с механизмами восприятия информации и её обработки [4, 5, 6]. В связи с этим представляло интерес изучение функциональной способности головного мозга в сфере высшей корковой деятельности в остром периоде черепно-мозговой травмы у детей.

Нейрофизиологическое исследование когнитивных функций мозга проводилось с помощью вызванных потенциалов (Р300) на звуковой стимул. Методика основывается на подаче в случайной последовательности серии двух слуховых стимулов, среди которых есть незначимые и значимые, отличающиеся по параметрам друг от друга, на которые испытуемый должен реагировать. В нашей лаборатории применялась стимуляция случайно возникающего слухового стимула с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых стимулов) и частых (незначимых, стандартных) событий. Исследование проводилось на приборе «Нейрон-Спектр-3М» фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой, разработанным в Академии МТН РФ г. Иванова.

Применялись стандартные условия стимуляции для слухового Р300:

- стимуляция – бинауральная;
- длительность стимула – 50 мс;
- период между стимулами – 1 с;
- частота тона: для значимого – 2000 Гц, вероятность 20–30 %;
- для незначимого – 1000 Гц, вероятность 70–80 %;
- возникновение в серии значимого и незначимого стимула – псевдослучайно и на каждые 5 незначимых появляются 1–2 значимых стимула.

Регистрация проводилась по следующим условиям: использовался регистрирующий электрод в точке Cz, заземляющий электрод в точке Fz. Отведение относительно ипсилатерального ушного электрода А1. Чувствительность – 20 мкВ/дел при записи, после усреднения до 5 мкВ/дел. Частотная полоса 0,1–30 Гц. Переходное сопротивление электродов не выше 10 кОм. Использовалась эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений – раздельно для значимых устанавливается равным 30 стимулов и более. Автоматически производится раздельное усреднение на предъявляемые частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы.

Анализ нейрофизиологических когнитивных Р300 проводился по следующим

показателям: латентный период волн Р300 (мс); амплитуда Р300 волны (мкВ), а также проводилась визуальная оценка получаемых графических ответов/волн при исследовании. Наибольший интерес представляло изучение большой позитивной волны в области 300 мс. Данная эндогенная волна является следствием распознавания, запоминания и подсчета значимых стимулов в серии других (незначимых) стимулов.

Психодиагностическое тестирование (ПДТ) проводилось с помощью отыскивания чисел по таблицам Шульте, тест запоминания цифр в прямом и обратном порядке (по WISC) [10]. Оценка тестов определялась по 10-балльной системе по результатам воспроизведения цифр за 2–3 попытки и времени отыскивания чисел [9, 10]. Оценка когнитивных расстройств проводилась индивидуально для каждого ребёнка.

Полученные результаты позволяют судить о том, что в остром периоде ЧМТ у детей во всех возрастных группах было выявлено изменение параметров латентного периода и амплитудных характеристик. Необходимо отметить, что разброс полученных данных в обеих группах составил 65 % отклонений от нормы. Полученные данные представлены в таблице.

Как видно из представленной таблицы, оценка когнитивных ВП в острый период в средней возрастной группе по показателям латентного периода Р300 выявила достоверное ($p < 0,05$) увеличение при СГМ ($314,1 \pm 1,42$ мс) в сравнении с контрольной группой – $310,1 \pm 1,82$ мс. Такая же тенденция была выявлена у детей старшей группы, достоверное ($p < 0,05$) увеличение составило $315,1 \pm 0,36$ мс.

Исследование аналогичного показателя в остром периоде ЧМТ при УГМЛС в средней и старшей возрастной группах позволило выявить достоверное увеличение латентного периода и составило в старшей группе – $317,3 \pm 1,46$ мс, в средней – $316,5 \pm 1,38$ мс соответственно.

Амплитуда волны Р300 в остром периоде ЧМТ на предъявленный стимул увеличивалась преимущественно у детей с УГМЛС. Так при СГМ в старшей и средней группе это составило $7,7 \pm 0,89$ и $7,1 \pm 1,82$ мкВ. При УГМЛС $8,3 \pm 1,67$ и $8,2 \pm 0,49$ мкВ (контроль – $6,8 \pm 0,51$ мкВ). Полученные результаты позволили судить о том, что в остром периоде количество нейронов на переработку поступающей информации при УГМЛС было повышено, что требует усиления мозговой деятельности.

Для дополнительной объективной оценки когнитивных нарушений головного мозга было проведено ПДТ. Для сопоставления Р300 и ПДТ нами было обследовано 19 детей в старшей возрастной группе в остром периоде ЧМТ с диагнозом «со-

трясение головного мозга», которым проводились психодиагностические исследования с регистрацией и сопоставлением эндогенной волны Р300. Средний возраст обследованных составил $14 \pm 3,6$ лет. При

исследовании темпа простых и сложных сенсомоторных реакций наблюдались быстрая истощаемость и снижение работоспособности, малая подвижность и ригидность мыслительных процессов.

Количественные показатели Р300 на слуховой стимул у обследуемых детей разных возрастных групп с разными формами ЗЧМТ в остром периоде ($M \pm m$)

Острый период	СГМ		УГМЛС		Контроль слева ($n = 15$)
	средняя группа, (7–12 лет) ($n = 25$)	старшая группа, (13–16 лет) ($n = 16$)	средняя группа, (7–12 лет) ($n = 17$)	старшая группа (13–16 лет) ($n = 14$)	
Латентный период Р300 (мс)	$314,1 \pm 2,42^*$	$315,1 \pm 2,36^*$	$316,5 \pm 1,38^*$	$317,3 \pm 1,46^{**}$	$310,1 \pm 1,82$
Амплитуда Р300 (мкВ)	$7,7 \pm 0,89$	$7,1 \pm 1,82$	$8,3 \pm 1,67$	$8,2 \pm 0,49$	$6,8 \pm 0,51$

Примечание. Достоверные различия с контрольной группой: * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$).

В 3 (13,7%) случаях уровень мыслительных процессов был оценен как высокий (8–9 баллов), в 14 (63,6%) случаях – средний (6–7 баллов), в 5 (22,7%) случаях уровень процессов запоминания был расценен как низкий (2–3 баллов).

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов головного мозга на слуховой стимул (Р300) по амплитуде у 19 обследуемых той же группы позволила дать оценку относительного количества нейрональных ресурсов, привлеченных к обработке стимула. Показатели Р300 по латентному периоду у детей со средним баллом 6–7 ПДТ достоверно ($p < 0,01$) были увеличены и составили $314,2 \pm 2,16$ мс, (контрольная группа $306,2 \pm 0,63$ мс). Параметры с оценкой 2–3 балла также были достоверно ($p < 0,01$) увеличены по латентному периоду и составили в $317,3 \pm 1,69$ мс относительно контрольной группы. В тех случаях, когда у детей при ПДТ отмечался высокий балл, эндогенная волна Р300 располагалась близко к норме. Однако нельзя не заметить, что амплитуда её была значительно выше, чем у детей контрольной группы. Данный факт расценен нами как усиление специализированной корковой деятельности и мобилизации дополнительных ресурсов при обработке поступающей информации.

Сопоставления нейрофизиологических данных с показателями ПДТ позволили подтвердить тот факт, что при нейротравме происходит нарушение познавательных функций ЦНС. Корреляционный анализ выявил положительную связь зависимости низкого балла ПДТ от увеличения латентного периода ($+0,41 \pm 0,11$). Выявленная закономерность свидетельствует о том, что чем сильнее протекают аксональные нарушения, тем значительнее нарушения в сфере познавательных/когнитивных процессов, что может являться следствием процессов демиелинизации в структурах ЦНС после ЗЧМТ.

Увеличение амплитуды ответа Р300 свидетельствует о привлечении дополнитель-

ного количества нейронов к обработке информации, а следовательно, о перестройке взаимодействующих между собой и влияющих друг на друга нейрональных связей в остром периоде ЗЧМТ у детей.

Список литературы

1. Воскресенская О.Н., Гусев Е.И., Шоломов И.И. Неврологические аспекты сотрясения головного мозга. – Саратов: Изд-во Саратовского гос. мед. университета, 2003. – С. 172.
2. Острый период сотрясения головного мозга: динамика клинических и нейропсихологических симптомов / П.В. Волошин, Н.Н. Привалова, Е.Д. Хомская и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 1993. – № 1. – С. 43–48.
3. Герасимова М.М., Ягудин Г.Т. Особенности клинического течения и патогенеза легкой черепно-мозговой травмы у детей // Журнал неврологии и психиатрии – 2000. №3. – С. 16–18.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. – 252 с.
5. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии: рук-во для врачей / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов и др. – М.: Нолидж, 2000 – 336 с.
6. Карпов С.М. Нейрофизиологические аспекты детской черепно-мозговой травмы. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2010. – С. 184.
7. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Классификация черепно-мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / под ред. А.Н.Коновалова и др. – М., 1998. – Т. 1 – С. 47–128.
8. Сумеркина М.М. Клинические особенности сотрясения головного мозга в детском возрасте // Ж. неврол. и психиат. – 1984. – Т. 84, №2. – С. 218–221.
9. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Академия, 2003. – С. 168–175.
10. Филимоненко Ю. Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера (WISC). – СПб., 1994. – 94 с.
11. Отдаленные последствия легких закрытых черепно-мозговых травм (частота, течение, критерии состояний компенсации и декомпенсации) / И.И. Шога, М.С. Мелихов, Г.Ф. Череватенко, Н.И. Чектуря // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 6. – С. 55–59.

Рецензенты:

Долгалева А.А., д.м.н., главный врач Клиники реконструктивной стоматологии «Северокавказский медицинский учебно-методический центр», г. Ставрополь;

Казиев А.Х., д.м.н., доцент Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 16.09.2011.

УДК 557.175.852:616.12-008.331:616.12-005.4

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО
ФЕРМЕНТА У ЛЮДЕЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИБС****Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я., Кириченко Д.С., Покровский А.А.,
Оседко А.В., Говорун В.М., Котловский Ю.В.***ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет»,**Красноярск, e-mail: csrl@mail.ru;**НПО «Литех», Москва*

В исследовании проведен анализ молекулярно-генетических аспектов патогенеза гипертонической болезни через изучение генов, кодирующих белки, участвующие в процессах регуляции сосудистого тонуса, таких как ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). Целью исследования являлись выяснение взаимосвязи гипертонической болезни и полиморфизма гена АСЕ и факторов, ее определяющих в выбранной популяции. Установлена сопряженность наличия D аллеля с диагнозом гипертонической болезни и абдоминальным ожирением. В исследуемой группе показана связь полиморфизма гена АСЕ с активацией свертывающей активности крови, увеличением систолического АД и повышением концентрации аминотрансфераз в крови. Исходя из полученных данных можно предположить, что генетические механизмы гипертонии в группе больных хронической формой ИБС в возрасте 45–64 года реализуются через D аллель, программирующий ожирение, повышение систолического давления, активацию свертывания крови, вызывая патологию органов и систем организма.

Ключевые слова: гипертония, ангиотензин-превращающий фермент, полиморфизм, ишемическая болезнь сердца, абдоминальное ожирение

**POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN PATIENTS
WITH HYPERTENSION AND CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE****Kotlovskiy M.U., Kotlovskaya O.S., Osedko O.Y., Kirichenko D.A., Pokrovskiy A.A.,
Osedko A.V., Govorun V.M., Kotlovskiy U.V.***Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: csrl@mail.ru;**SIO «Litekh», Moscow*

The Krasnoyarsk Study recently revealed that the deletion polymorphism of the angiotensin converting. Enzyme gene (ACE DD) is associated with hypertension. We examined hypertensive patients with ischemic heart. The frequency of DD in hypertensive patients with ischemic heart disease and abdominal obesity was significantly higher than that in other, without abdominal obesity. We were observed increase the aminotransferase and fibrin monomeric complexes at patients with DD genotype. And fibrillation time was lower.

Keywords: hypertension, angiotensin converting enzyme, polymorphism, ischemic heart disease, abdominal obesity

О важности генетической составляющей патогенеза заболевания свидетельствует множество исследований [1-7] и по разным оценкам АГ генетически предопределена в 20–40% случаев. Полиморфизмы генов, связанных с АГ, широко представлены в популяциях, а аллели, ассоциированные с мультифакториальными болезнями, встречаются с частотой более 10% среди здоровой части популяции. Исследователи отмечают полигенность заболевания и «неподчинение» его наследования классическим менделеевским законам наследования, так как в патогенезе лежит целый ряд генов, что объясняет противоречивость литературных данных в этой области [1, 3, 5]. Для изучения молекулярно-генетических аспектов патогенеза гипертонической болезни представляет интерес изучение генов, кодирующих белки, участвующие в процессах регуляции сосудистого тонуса, таких как ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). В гене АСЕ был выяв-

лен полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером 287 п.н. в интроне 16 гена АСЕ [4]. Уровень ангиотензин-превращающего фермента в крови, лимфе и тканях коррелирует с наличием D аллеля. Концентрация АСЕ в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллелю почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I аллели и имеет среднее значение у гетерозиготных – ID генотип. Полиморфизм АСЕ считают фактором риска возникновения инфаркта миокарда, спазма коронарных сосудов, гипертрофии левого желудочка, а также высоким риском развития атеросклероза, эссенциальной гипертонии и ишемической болезни сердца. С другой стороны, также есть данные об отсутствии ассоциации полиморфизма АСЕ с гипертонией. Позднее этим же автором было установлено, что связь отсутствует в группах с более легкой степенью гипертонии, а у лиц со злокачественной формой DD генотип встречается в 3 раза чаще. Ре-

зультаты первичных исследований были впоследствии поставлены под сомнение в более масштабных исследованиях и с использованием рандомизированных и упорядоченных групп. Как правило, многие не учитывают популяционные и этнические особенности клинического материала. При мультифакториальных заболеваниях генетическая система полигенов представлена огромным полиморфизмом аллелей генов, эффекты которых в отдельности могут быть не столь значительны или проявляться в определенных обстоятельствах. А этническое разнообразие и высокая миграция лиц с различными формами артериальной гипертензии не позволяет привести результаты к общему знаменателю. Поэтому выбор методов выявления связи полиморфизмов с гипертензией, особенности исследуемых групп, а также влияние скрытых причин, определяющих уровни АД и постановку диагноза гипертензии могут, быть решающими в выводах исследования.

Целью исследования являлись выяснение взаимосвязи гипертензионной болезни и I/ID полиморфизма гена ACE и факторы, ее определяющие в выбранной популяции.

Материалы и методы исследования

Исследуемая группа включала 102 относительно здоровых пациента, а также болеющих хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих диагноз гипертензии, находящихся на амбулаторном лечении конкором. Группы обследуемых находились в возрастном интервале от 45 до 64 лет. Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, которые были получены методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF

масс-спектрометрии. Работа проводилась совместно с НПФ «Литех», г. Москва. Для выявления сопряжения между полиморфизмами ACE, наличием диагноза гипертензии и уровнями АД нами применялись методы: сопряжения, корреляции, частотного анализа и другие методы оценки параметрических и непараметрических показателей статистики в SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Оценку рисков, частот генотипов, аллелей и доверительных интервалов проводили с использованием Microsoft Excel. Различия в частотах аллелей и генотипов между группами оценивали с помощью критерия χ^2 и расчета отношения рисков (OR) с доверительными интервалами (CI). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Отличий по возрасту между обследуемыми группами без гипертензии ($54,00 \pm 1,02$ года) и с гипертензией ($54,48 \pm 0,64$ года) не было ($p = 0,680$; t -критерий Стьюдента). Отличий по полу между группами без и с гипертензией в возрастном интервале 45–64 года также не обнаружено (Критерий Манна–Уитни, $p = 0,118$). Не отмечалось различий по генотипам ACE между группами здоровых и больных стенокардией по критерию Манна–Уитни ($p = 0,785$).

Распределение частот генотипов и аллелей соответствовало уравнению Харди Вайнберга (PXB). Отсутствие отличий в распределении генотипов ACE в группах здоровых и больных хронической формой ИБС ($p = 0,780$), а также отсутствие сопряжения между генотипами ACE в тех же группах (χ^2 Пирсона $p = 0,147$; отношение правдоподобия $p = 0,055$), позволяло определять частоты генотипов в смешанных группах здоровых и больных ИБС. Отмечается тенденция снижения частоты первого аллеля I и увеличения частоты второго аллеля D при гипертензии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей ACE среди здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертензионную болезнь в возрасте 45–64 года

Группа	Частота генотипа (II)	Частота генотипа (DI)	Частота генотипа (DD)	Частота аллеля (I)	Частота аллеля (D)
Без гипертензии	0,032	0,742	0,226	0,403	0,597
С гипертензией	0,133	0,483	0,383	0,375	0,625

П р и м е ч а н и е . Инсерционно-делеционный полиморфизм в интроне 16 гена ACE был определен в исследовании на 95 пациентах.

Полученные результаты показывают сопряженность по коэффициенту χ^2 Пирсона ($p = 0,049$) и коэффициенту правдоподобия ($p = 0,039$) между генотипами ACE и диагнозом гипертензия. В указанной возрастной группе распределение генотипов ACE оказалось достоверно сопряжено с диагнозом гипертензионной болезни. Однако не

отмечалось сопряжения между полиморфизмами ACE и повышенным систолическим артериальным давлением по χ^2 Пирсона ($p = 0,113$), что являлось следствием нормализации АД под влиянием конкора у 47,6% гипертензивных. Не было сопряженности полиморфизмов генотипов ACE – и с диастолическим АД ($p = 0,239$), что явля-

лось следствием нормализации диастолического давления у 39,7% гипертоников под действием конкора. Такое процентное соотношение может быть связано с меньшей эффективностью конкора в нормализации диастолического давления нежели систолического. По данным же литературы, связь D аллеля ACE с повышением диастолического давления была установлена в Фрименгамском исследовании достаточно большой популяции, однако, присутствовала только у мужчин. У женщин же такой закономерности не наблюдалось. В нашем исследовании, диастолическое давление было сопряжено с диагнозом гипертонии у 60,3% гипертоников по χ^2 Пирсона ($p = 0,011$), критерию на непрерывность ($p = 0,021$); отношению правдоподобия ($p = 0,011$) и критерию Фишера ($p = 0,014$). Связь была линейной ($p = 0,012$), симметричной, средней силы ($\gamma = 0,526$; $p = 0,009$). Нормальным систолическим АД считалось давление до 139 мм рт. ст., а нормальным диастолическим АД – давление до 89 мм рт. ст. в соот-

ветствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов от 2003 г.

Отмечалось сопряжение полиморфизмов ACE с наличием абдоминального ожирения (табл. 2) определяемого по χ^2 Пирсона ($p = 0,030$), отношению правдоподобия ($p = 0,024$). Связь была линейной ($p = 0,010$), симметричной, средней силы ($\gamma = 0,53$; $p = 0,004$). Здесь, также как и при гипертонии, присутствовала тенденция снижения аллеля дикого типа I и увеличения аллеля D при наличии абдоминального ожирения (АО).

Кроме того, и количественные уровни частот аллелей были близкими (см. табл. 1 и 2). Наблюдалась четкая тенденция снижения гетерозиготного генотипа DI ACE в группе пациентов с АО с явным увеличением частоты гомозиготного DD генотипа ACE. D аллель преобладал в распределении частот в группе с АО (OR = 1,935; 95% CI 1,035–3,617; $p = 0,038$). По тренд тесту общий риск OR = 2,423 при $p = 0,015$.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей ACE среди здоровых пациентов и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь, в возрасте 45–64 года

Группа	Частота генотипа (II)	Частота генотипа (DI)	Частота генотипа (DD)	Частота аллеля (I)	Частота аллеля (D)
Отсутствие АО	0,118	0,706	0,176	0,471	0,529
Наличие АО	0,056	0,519	0,426	0,315	0,685

Полученные результаты показывают сопряженность аллеля D с наличием абдоминального ожирения. В группах с гипертонией отмечается достоверное увеличение случаев абдоминального ожирения ($p = 0,002$ по Манна–Уитни). Подтверждением является наличие сопряжения абдоминального ожирения с гипертонией (χ^2 квадрата Пирсона $p = 0,001$; $p = 0,003$ поправка на непрерывность; $p = 0,002$ по отношению правдоподобия; $p = 0,002$ для критерия Фишера). Связь между абдоминальным ожирением и диагнозом гипертонии была линейной ($p = 0,002$), симметричной и средней силы ($\gamma = 0,624$; $p = 0,002$).

Исходя из полученных нами данных, можно судить о единой генетической составляющей в реализации гипертонической болезни и абдоминального ожирения.

Выявление влияния аллеля D, проведенное с помощью группирующих переменных DI и DD позволило получить дополнительные данные о его значении для функциональной активности органов и систем организма (табл. 3). В дополнение к показателям артериального давления смотрели показатели протромбинового индекса (ПТИ) и ак-

тивность аланинаминотрансферазы (АЛТ). Все переменные (АД систолическое, ПТИ и АЛТ) были количественными, поэтому при статистической обработке ранги отображали уровень изучаемых признаков. Переменная ФМК (фибрин-мономерные комплексы), хотя и была номинальной, но так как норма и патология обозначались цифрами 1 (норма – меньше 20,2 мкг/мл) и 2 (патология – больше 20,2 мкг/мл), следовательно, наличие патологии для ФМК связано с большим значением ранга (табл. 3). При наличии DD мутированной гомозиготы ACE степень абдоминального ожирения ($p = 0,026$) и уровень АД систолического ($p = 0,019$) выше, а протромбиновый индекс ниже ($p = 0,033$), чем при гетерозиготном генотипе. Концентрация ФМК ($p = 0,039$) и уровень активности АЛТ ($p = 0,033$) выше при (DD) генотипе.

Снижение показателя протромбинового индекса свидетельствует об ускорении образования сгустка у пациентов с DD генотипом. Подтверждением является увеличение ФМК, свидетельствующее о возрастании в плазме комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена. Это свидетельствует об активации свертывания

крови, что согласуется с литературными данными о повышенном уровне фибриногена в крови больных гипертонией и АО, в том числе и об активации гемостатических функций в целом. В этом случае повышенный уровень ангиотензина II, обусловленный реализацией мутантного гомозиготного

генотипа в виде увеличения концентрации АПФ в крови, должен индуцировать продукцию и секрецию адгезивных молекул, стимулировать образование свободных радикалов, что ведет к активации функции тромбоцитов, в том числе вследствие подавления активности оксида азота.

Таблица 3

Функциональная активность органов и систем организма здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте от 45 до 64 лет в зависимости от генотипов DI и DD гена ACE

Тип генотипа	Абдоминальное ожирение ($M \pm m$)	АД систол. (ранги)	ПТИ (ранги)	ФМК (ранги)	АЛТ (ранги)
(DI)	$0,882 \pm 0,013$	36,82	34,42	27,33	37,25
(DD)	$0,952 \pm 0,027^*$	49,62*	24,63*	35,25*	48,87*

Заключение

Таким образом, полученные результаты показывают сопряженность аллеля D с наличием абдоминального ожирения. D аллель преобладал в распределении частот в группе с АО ($OR = 1,935$; 95% CI 1,035-3,617; $p = 0,038$). По тренд тесту общий риск $OR = 2,423$ при $p = 0,015$. Установлена также сопряженность наличия D аллеля с диагнозом гипертонической болезни. В исследуемой группе показана связь полиморфизма гена ACE с активацией свертывающей активности крови и повышением концентрации аминотрансфераз в крови. Исходя из полученных данных, можно предположить, что генетические механизмы гипертонии в группе больных хронической формой ИБС в возрасте 45–64 года реализуются через D аллель, программирующий ожирение, повышение давления, активацию свертывания крови, вызывая патологию органов и систем организма.

Список литературы

1. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / J.A. Staessen, J.G. Wang, G. Ginocchio, V. Petrov, A.P. Saavedra, F. Soubrier, R. Vlietinck, R. Fagard // *Hypertens.* – 1997 Dec. – №15(12 Pt 2). – P. 1579–92.
2. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev, et al. // *Cell.* – 1992 Oct 2. – №71(1). – P. 169–80.
3. Lifton R.P. Genetic determinants of human hypertension // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 8545–8551.
4. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1) / B. Rigat, C. Hubert, P. Corvol, F. Soubrier // *Nucl. Acids Res.* – 1990. – Vol. 20. – P. 1433.
5. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM / T. Fujisawa, H. Ikegami, G.Q. Shen et al. // *Diabetes Care.* – 1995. – Vol. 18. – P. 983–985.
6. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension / H. Higara, T. Oshima, M. Watanabe et al. // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 27. – P. 569–572.
7. Morris B.J., Zee R.Y.L., Schrader A.P. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1085–1089.

Рецензенты:

Самотесов П.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии ИПО ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, г. Красноярск;

Жестовская С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением ультразвуковой диагностики краевой клинической больницы №1, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 26.08.2011.

УДК 616.342-002.44-056.7-092

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНАЯ СФЕРА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ИМЕЮЩИХ НАСЛЕДСТВЕННУЮ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Курамшина О.А., Крюкова А.Я.*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава,
Уфа, e-mail: liligab@yandex.ru*

Статья затрагивает проблемы этиопатогенеза язвенной болезни. Исследовались группы больных: обследовано 120 пациентов, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: основную группу составили больные с наследственно обусловленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (ЯБДК с НО) – 42 человека. Группу сравнения составили пациенты, страдающие язвенной болезнью и не имеющие генетической предрасположенности (ЯБДК без НО) – 78 человек. Контрольную группу составили 37 здоровых лиц, не имеющих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Клиническое течение наследственно обусловленной ЯБ имеет ряд особенностей: манифестация заболевания в детском и юношеском возрасте, яркая клиническая картина с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями и осложнениями. Результаты эндоскопического исследования в исследуемой группе пациентов выявили, что у них достоверно чаще встречается повышенное кислотообразование и дуодено-гастральный рефлюкс. Характерен больший размер и поздняя эпителизация язвенного дефекта, чем в группе сравнения. У больных ЯБДК с генетической предрасположенностью, наряду с соматическими проявлениями (болевой, диспептический, астеновегетативный синдромы), имеются и психоэмоциональные нарушения с преобладанием тревожно-депрессивных и астено-невротических расстройств. Кроме того, больные ЯБ характеризуются пониженной стрессоустойчивостью. Все это в совокупности характеризует ее как менее благоприятную в клиническом и прогностическом плане форму заболевания.

Ключевые слова: язвенная болезнь, наследственно обусловленная ЯБ, психосоматика

CLINICAL-ENDOSCOPIC CHARACTERISTICS AND EMOTIONAL-PERSONAL SPHERE OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER WITH HEREDITARY PREDISPOSITION

Kuramshina O.A., Kryukova A.Y.*The Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: liligab@yandex.ru*

The article affects problem of the pathogenesis of peptic ulcer disease. We studied groups of patients: We investigated 120 patients suffering from duodenal ulcer diseases: study group consisted of patients with the inherited duodenal ulcer in the acute stage – 42. The comparison group consisted of patients suffering from peptic ulcer disease and without hereditary predisposition – 78 people. The control group consisted of 37 healthy persons without diseases of the gastrointestinal tract. Clinic for the inherited peptic ulcer has several features: a manifestation of the disease in childhood and adolescence, clear clinical picture with severe pain syndrome, frequent exacerbations and complications. Results of endoscopy in the study group of patients revealed that they had significantly more frequently elevated acid production and duodeno-gastral reflux. There are characterized by larger size and later epithelialization of the ulcer than in the comparison group. In patients with a hereditary predisposition, together with somatic manifestations (pain, dyspeptic, asthenic-vegetative syndromes), there are psycho-emotional disorders with a predominance of anxiety-depressive and asthenic-neurotic disorders. Furthermore patients with peptic ulcer are characterized by low stress levels. All combine to characterize it as less favorable in the clinical prognosis and illness.

Keywords: peptic ulcer disease, hereditary predisposition, psychosomatics

На современном этапе знаний возникновение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) рассматривается как нарушение равновесия между факторами защиты слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и факторами агрессии, с перевесом в пользу последних, основным из которых признана колонизация слизистой оболочки *Helicobacter pylori* [2, 6, 7]. Язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки по праву можно считать социально-экономической проблемой, так как поражает людей в наиболее активном трудоспособном возрасте [4]. Частота наследственной предрасположенности, по данным различных авторов,

составляет от 5,5 до 50% [1, 3, 5]. В связи с этим видится актуальным изучение особенностей патогенеза, клиники генетически обусловленной язвенной болезни.

Цель нашего исследования:

1 Выявить клинические особенности и характер эндоскопических изменений больных с генетически обусловленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

2. Изучить особенности психоэмоционального состояния и личностные особенности больных ЯБ, имеющих наследственную предрасположенность в зависимости от выраженности болевого синдрома и давности заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 пациентов, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: основную группу составили больные с наследственно обусловленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (ЯБДК с НО) – 42 человека. Группу сравнения составили пациенты, страдающие язвенной болезнью и не имеющие генетической предрасположенности (ЯБДК без НО) – 78 человек. Контрольную группу составили 37 здоровых лиц, не имеющих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Наследственная отягощенность была выявлена с помощью методики, внедренной Институтом медицинской генетики РАМН (Альтшуллер В.А., Ричнер М.С. 1979), модифицированной Коноваловым С.В. [1], которая включает в себя две большие группы признаков: генеалогические (возраст, пол, наличие у родственников заболеваний системы пищеварения) и генетические (группа крови системы АВО и резус, статус выделения антигенов АВН, способность ощущения вкуса фенилтиокарбамида).

Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст больных составил $21 \pm 2,3$ года. Обследование пациентов проводилось в период обострения заболевания.

Диагнозы заболеваний были верифицированы в соответствии со стандартами диагностики 2009 г., согласно которым всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки со дна и краев язвы. В связи с тем, что H. pylori выявляется более чем у 90 % больных ЯБДК [2, 6], его определение проводилось серологическим методом и не представляло особого значения для настоящего исследования.

Оценка личностных характеристик в исследуемых группах проводилась с применением Миннесотского многомерного личностного опросника – MMPI, модифицированного Ф.Б. Березиным и соавт. (1981 г.) – «Мини-мульт». Опросник содержит 71 вопрос, 11 шкал, из которых 8 являются базисными и 3 – оценочными. Пятая шкала в этом варианте опросника отсутствует. Дополнительно всем обследованным лицам проводилось анкетирование с целью выявления нервно-психического перенапряжения как на работе, так и в семье, проводилась оценка стрессоустойчивости всех пациентов по методике Холмса-Рея (1967 г.).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы «Statistica 6.0» и PASW Statistics 18, с использованием t-критерия, χ^2 и доверительных интервалов.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами изучены особенности клинических проявлений и психосоматического развития личности при наследственно обусловленной язвенной болезни. Наследственная отягощенность была выявлена с помощью методики, внедренной Институтом медицинской генетики РАМН (Альтшуллер В.А., Ричнер М.С., 1979), модифицированной Коноваловым С.В.

В группе больных, имеющих наследственную предрасположенность, дебют заболевания отмечался в подростковом воз-

расте – $14 \pm 0,1$ лет, в группе сравнения начало заболевания отмечено в среднем в $19,0 \pm 0,2$ лет (t-критерий для независимых выборок = 19,5; $p < 0,0001$).

У подавляющего большинства ($85 \pm 3,5\%$) пациентов первой группы в клинической картине преобладал типичный болевой синдром, в то время как у больных второй группы выраженный болевой синдром отмечали $65 \pm 3,2\%$, что достоверно меньше ($p < 0,05$). Диспепсический синдром в виде желудочной диспепсии (изжога, отрыжка и др.) также отмечали преобладающее число пациентов обеих групп: $75 \pm 2,2$ и $64 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$). В группе больных, имеющих наследственную предрасположенность, улучшение клинического состояния (уменьшение основных клинических синдромов) на фоне применения стандартных схем лечения ЯБ наступало на 5–7 дней позже, чем в группе сравнения.

Прогрессирующее течение ЯБ с частыми ежегодными обострениями (3–4 раза в год) отмечалось у $72,7 \pm 3,4\%$ пациентов, имеющих наследственную предрасположенность, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе без генетической отягощенности $43,8 \pm 3,7\%$.

Осложнения ЯБ в виде кровотечений, перфораций и стенозирования наблюдались в обеих группах сравнения, причем в подгруппе с генетически обусловленной ЯБДК осложнения наблюдались у 14,3 % больных, в то время как в группе сравнения осложнения встречались лишь у 3,8 % ($\chi^2 = 4,6$; $p < 0,04$).

Резюмируя вышеизложенное, клиническое течение наследственно обусловленной ЯБ имеет ряд особенностей. Это манифестация заболевания в детском и юношеском возрасте, яркая клиническая картина с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями и осложнениями.

Эндоскопическая картина в обеих группах характеризовалась наличием язвенного дефекта различных размеров и местоположения. Эндоскопическое исследование позволило не только выявить язвенный дефект, но и дало возможность обеспечить контроль над его рубцеванием, а гистологическое исследование биоптатов, полученных прицельной биопсией, позволили оценить морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Градации размеров язвенного дефекта у пациентов была следующей: малая язва (менее 0,5 см) обнаружена у 21,2 % больных, размер язвы, не превышающий 1,0 см, обнаружена в 78,8 % случаев ($p < 0,001$). Средний размер язвы в исследуемой группе

составил $0,73 \pm 0,09$ см, в группе сравнения язвенный дефект двенадцатиперстной кишки в среднем равнялся $0,66 \pm 0,03$ см ($p < 0,05$). Преобладала круглая форма язвы (63,2%). Овальная форма язвенного дефекта встречалась в 32,1% случаев, щелевидная – у 4,7% больных. Глубина язвы не превышала 0,5 см. Достоверных различий по форме и глубине язвенных дефектов в группах сравнения получено не было.

При гастроскопии язва имела следующую картину: слизистая вокруг язвы гиперемирована и отечна, имеется язвенный вал. При изучении материалов прицельной биопсии со дна и краев язвы отмечалась повышенная активность воспалительного процесса в слизистой оболочке: выраженная нейтрофильная инфильтрация (86,2%), лимфоидная инфильтрация (86,7%). Сосудистые изменения характеризовались явлениями периваскулярного отека и картины артериита с повреждением всех слоев стенки сосуда, сужение его просвета.

Дуодено-гастральный рефлюкс, признаками которого считали наличие желчи в желудочном соке, верифицирован у 76% в подгруппе больных с наследственно обусловленной ЯБДК и лишь у 56,4% ($\chi^2 = 4,6$; $p < 0,04$) в группе сравнения. Анализ желудочного содержимого выявил преобладание повышенной кислотности у 78,6% больных исследуемой группы и лишь у 52,6% ($\chi^2 = 7,8$; $p < 0,005$) пациентов в группе сравнения.

Эпителизация язвенного дефекта, обычно начинающаяся через 2 недели после начала лечения, в группе сравнения составила 88%. В группе исследования эпителизация

в указанный срок была отмечена лишь у 68% больных ($\chi^2 = 8,4$; $p < 0,004$). Средние сроки эпителизации язвенного дефекта в исследуемой группе составили $33,7 \pm 0,3$ дня, в группе сравнения – $28,7 \pm 0,2$ дня соответственно ($p < 0,0001$).

Таким образом, результаты эндоскопического исследования больных ЯБ, имеющих наследственную предрасположенность, свидетельствуют о ряде особенностей: у них достоверно чаще встречается повышенное кислотообразование и дуодено-гастральный рефлюкс. Характерны больший размер и поздняя эпителизация язвенного дефекта, чем в группе сравнения.

Анализ профиля ММРІ в группе здоровых и больных ЯБДК показал усредненность показателей по всем шкалам многомерного личностного опросника, т.е. колебания всех шкал не выходили за пределы нормативного диапазона (40–60 стандартных единиц), что свидетельствует об отсутствии психопатических расстройств у данной категории исследуемых лиц.

При анализе шкал ММРІ в группе больных ЯБДК с НО в стадии обострения выявилось достоверное ($p < 0,0001$) повышение значений по шкалам 1, 2, 8, 9 в сравнении группой больных ЯБДК без генетической предрасположенности и здоровыми. Высокие показатели (более 70) отмечены по шкалам ипохондрии (1) – $76,3 \pm 4,2$, депрессии (2) – $72,1 \pm 3,7$ и психоастении (7) – $71,0 \pm 6,5$. Это свидетельствует о том, что данная группа наблюдения характеризуется тревожно-мнительным и астено-невротическим типами реагирования, нерешительностью и постоянными сомнениями.

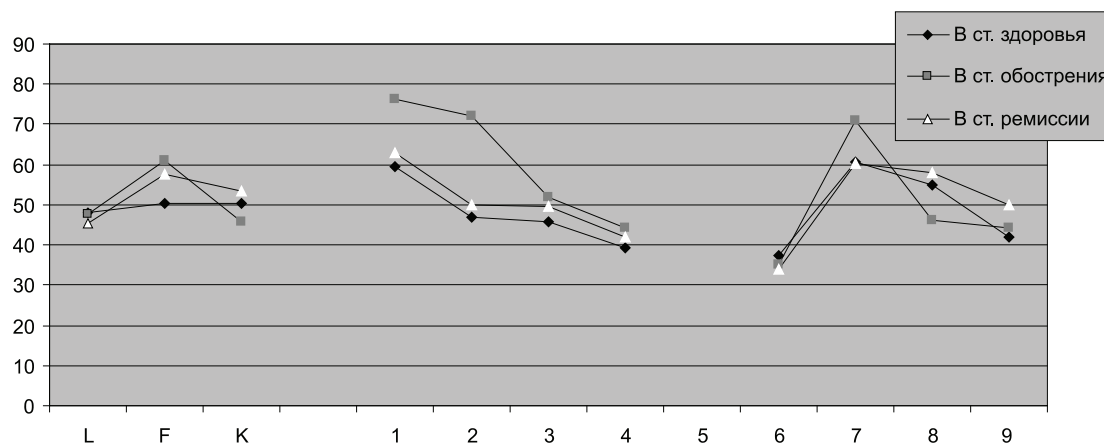


Рис. 1. Психологический профиль (ММРІ) пациентов исследуемых групп

Таким личностям свойственны пассивность, покорность, а также нерешительность и постоянная тревожность. Многие проблемы решаются «уходом в болезнь», когда симптомы соматического заболевания используются как средство избежать ответ-

ственности и уйти от проблем. Несмотря на то, что в делах они старательны, добросовестны и высокоморальны, такие люди не способны самостоятельно принимать решения и при малейших неудачах легко впадают в отчаяние.

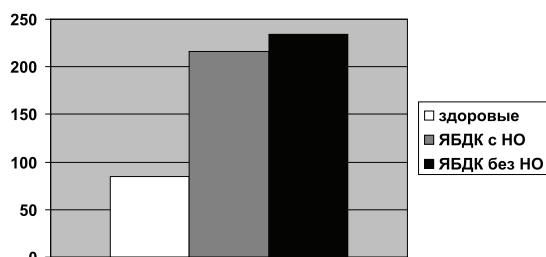


Рис. 2. Оценка стрессоустойчивости по Холмсу и Рею пациентов в группах сравнения

Из рис. 1 видно, что в группе больных ЯБДК с наследственной отягощенностью в стадии обострения более высокие значения по сравнению с другими группами сравнения ($p < 0,01$) по шкале F $61,1 \pm 9,9$, которая отражает установку больных на поиск помощи. Данное обстоятельство указывает на потребность больных в поддержке и руководстве со стороны. Одновременные пики по 1 и 7 шкалам и повышение профиля по 2 и 9 шкалам рассматриваются как пессимистическая бесперспективная оценка ситуации. В сочетании с высоким показателем по шкале F и относительно низкими показателями по шкале K они свидетельствуют о высокой степени тревожности и потребности в помощи данной группы пациентов.

Анализ стрессоустойчивости показал наличие у больных с наследственно обусловленной ЯБ в стадии обострения «пороговой» сопротивляемости к стрессовым ситуациям – $233,8 \pm 40,9$ баллов, что достоверно выше, чем в группах сравнения ($p < 0,0001$).

Выводы

Проведенное исследование показало, что клиника язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющей наследственную предрасположенность, имеет ряд особенностей: характеризуется ранним проявлением заболевания в детском и юношеском возрасте, яркой клинической картиной с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями и осложнениями, склонностью к рецидивирующему течению.

Эндоскопическая картина больных ЯБ, имеющих наследственную предрасположенность, характеризуется: следующим у них достоверно чаще встречается повы-

шенное кислотообразование и дуодено-гастральный рефлюкс. Характерны больший размер и поздняя эпителизация язвенного дефекта, чем в группе сравнения.

У больных ЯБДК с генетической предрасположенностью, наряду с соматическими проявлениями (болевой, диспептический, астеновегетативный синдромы), имеются и психоэмоциональные нарушения с преобладанием тревожно-депрессивных и астено-невротических расстройств.

Кроме того, больные ЯБДК исследуемой группы характеризуются пониженной стрессоустойчивостью. Все это в совокупности характеризует наследственно обусловленную ЯБДК, как менее благоприятную в клиническом и прогностическом плане форму заболевания.

Список литературы

1. Альтшуллер Б.А. Генетические исследования язвенной болезни / Б.А. Альтшуллер, М.Ю. Меликова. // Клиническая медицина. – 1980. – №3. – С. 13–19.
2. Ивашкин В.Т. Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы / В.Т. Ивашкин, Т.П. Лапина. // РМЖ. – 2002. – Т.4. – С. 1–4.
3. Коновалов С.В. Наследственные язвы двенадцатиперстной кишки и их лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1995.
4. Лазебник Л.Б. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, М.Г. Гусейназаде // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – №4. – С. 1–6.
5. Маев И.В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И.В. Маев, А.А. Самсонов. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 512 с.
6. Язвенная болезнь / О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, Г.А. Елизаветина, Л.В. Масловский. – М., 1995. – 152 с.
7. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы // Клиническая медицина. – 2006. – №3. – С. 9–18.

Рецензенты:

Кильдибекова Р.Н., д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Уфа;

Фазлыева Р.М., д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 12.05.2011.

УДК 616.248-053.2

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д.*ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: leb.rost@rambler.ru*

Представлены результаты исследования исходного вегетативного статуса и вегетативной регуляции у больных с бронхиальной астмой. Обследовано 86 детей в возрасте от 12 до 18 лет в фазе обострения заболевания. Вегетативный статус при средней степени тяжести заболевания характеризовался симпатикотонией, высокой вегетативной реактивностью гиперсимпатикотонического типа. У подростков с тяжелым течением бронхиальной астмы имеет место выраженный дисбаланс вегетативной регуляции, характеризующийся снижением тонуса симпатического отдела в покое, асимпатикотоническим вариантом реакции на ортостатическую нагрузку.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, вегетативная нервная система

FEATURES OF VEGETATIVE STATUS AT TEENAGERS WITH A BRONCHIAL ASTHMA

Lebedenko A., Tarakanova T.*Rostov State Medical University, Health Ministry of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: leb.rost@rambler.ru*

Research objective was the investigation of the initial vegetative status and vegetative regulation of patients with bronchial asthma. 86 teenagers with bronchial asthma at the age from 12 till 18 years in the phase of an aggravation of disease were surveyed. The vegetative status with medium severity level of disease was characterized by sympathicotonia, high vegetative reactance of normal- or hypersympathicotonic type. Teenagers with serious flow of bronchial asthma had the expressed disbalance of vegetative regulation that characterized by decrease of a tone of sympathetic division in rest, asimpatikotonic variant of reaction to the orthostatic loading.

Keywords: children, bronchial asthma, vegetative nervous system

В общей структуре аллергической патологии бронхиальная астма (БА) занимает лидирующую позицию, оставаясь одной из сложнейших проблем педиатрии. Актуальность и социальная значимость проблемы определяются высокой распространенностью этого заболевания (10–15%) в детском возрасте, тенденцией к «омоложению» и ежегодному увеличению числа больных БА, неблагоприятным влиянием на рост и развитие ребенка, ранней инвалидизацией [7]. Анализ литературных данных свидетельствует о несомненной роли центрального и периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) не только в патогенезе развития бронхиальной обструкции, но и в обеспечении процессов адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем при БА [4–6]. Нарушения вегетативной регуляции при БА касаются как адренергического, так и холинергического звеньев. Поддержание вегетативного равновесия в ходе развития патологического процесса позволяет сохранить достигнутый уровень компенсации, обеспечить адекватный периферический кровоток и нормальный бронхиальный тонус. Вместе с тем подростковый возраст, являясь особым периодом онтогенетического развития ребенка, характеризуется выраженной перестройкой всех функциональных систем организма, увеличением числа транзиторных нарушений кардиоваскулярной системы и различных форм вегетативного дисбаланса [2]. С учетом такого фона для изучения патогенетических

механизмов развития и прогноза течения болезни несомненно важность оценки вегетативных взаимодействий у больных БА. Для оценки состояния регуляторных систем организма оптимальным является анализ вариабельности сердечного ритма [1].

Целью исследования явилось изучение исходного вегетативного статуса и вегетативной регуляции у детей с различной степенью тяжести БА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 86 детей с БА в возрасте от 12 до 18 лет (49 мальчиков и 37 девочек) в фазе обострения заболевания. Длительность заболевания варьировалась от 5 до 14 лет. Обследуемые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 67 пациентов, имеющих среднетяжелое течение БА; во 2-ю группу включены 19 пациентов с тяжелым течением заболевания. В большинстве случаев (98,6%) была документирована атопическая форма БА. Аллергологический анамнез был отягощен в 68,4% случаев, причем у 42,8% детей один из родственников страдал БА. Контрольную группу составили 38 здоровых подростков, сопоставимых с обследованными по полу и возрасту. Всем обследуемым проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование (ЭКГ в 12 отведениях, ФВД, пикфлоуметрия). Для оценки вегетативного гомеостаза изучали исходный вегетативный тонус (ИВТ), вегетативную реактивность, вегетативное обеспечение деятельности. Оценка ИВТ проводилась по диагностическим таблицам А.М. Вейна [3], адаптированным для детского возраста, позволяющим оценить соотношение симпатических и парасимпатических признаков. Для дополнительной оценки исходного тонуса использовали

кардиоинтервалографию (КИГ), выполненную в стандартных условиях. Для регистрации и визуализации параметров КИГ использовали программно-аппаратный комплекс «Кардиоанализатор АНКАР-131». Параметры оценивали по методике Р.М. Баевского [1]. Состояние гуморального звена регуляции характеризовали по величине наиболее часто встречающегося интервала R–R (Мо – мода, с.); состояние активности симпатического отдела оценивали по частоте встречаемости моды (АМо – амплитуда моды, %); отражение парасимпатических влияний на синусовый узел оценивали по вариационному размаху – разнице между минимальным и максимальным значением кардиоинтервалов (ΔX , с.); центральный контур регуляции и степень его напряжения – по интегральному параметру (индекс напряжения, ИН, усл. ед.). Эйтонию констатировали при ИН от 30 до 90 усл. ед., ваготонию при ИН от 1 до 29 усл. ед.; симпатикотонию – при ИН более 91 усл. ед.; гиперсимпатикотонию при ИН более 200 усл. ед. Варианты вегетативной реактивности (ВР) определяли по отношению ИН в покое и на первой минуте клиноортостатической пробы (КОП). Для характеристики вегетативной обеспеченности деятельности (ВОД) оценивали изменение параметров КИГ, АД и ЧСС в ходе дальнейшего выполнения КОП (на 5-й и 10 минутах клиноположения), являющейся наиболее информативной в оценке адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Полученные результаты обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики. При нормальном распределении достоверность различий высчитывали по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрический метод Манна–Уитни.

Характеристика вегетативного статуса у подростков с бронхиальной астмой

Характеристика вегетативного гомеостаза	Контрольная группа		1-я группа		2-я группа	
	(n = 38)		(n = 67)		(n = 19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Исходный вегетативный тонус</i>						
Эйтония	21	55	15	22,4	4	21,2
Ваготония	7	19	9	13,4	7	36,5
Симпатикотония	9	24	26	38,8	5	26,7
Гиперсимпатикотония	1	2	17	25,3	3	16,6
<i>Вегетативная реактивность</i>						
Нормотония	27	71	26	38,8	7	37,1
Асимпатикотония	2	5	10	14,9	8	42,4
Гиперсимпатикотония	9	24	31	46,3	4	21,5
<i>Вегетативное обеспечение деятельности</i>						
Достаточное	25	66	35	52,2	6	32,0
Недостаточное	4	10	7	10,4	10	53,3
Избыточное	9	24	25	37,4	3	15,7

Количество пациентов с БА, имеющих эйтонический баланс ВНС в 1-й и 2-й группах, было одинаковым (22,4 и 21,2%). Однако у больных с тяжелым течением процесса фоновая симпатикотония встречалась значительно реже и отмечена в 26,7% случаев, причем гиперсимпатикотонический вариант ИВТ имел место лишь в 16,6% случаев. В подавляющем большинстве (36,5%) в этой группе констатирована ваготоническая направленность ИВТ. При изучении ВР обнаружено, что количество больных с

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ исходных данных показал значительный диапазон колебаний параметров КИГ. Так, фоновые значения ИН варьировались у детей 1-й группы от 24 до 1848 усл. ед., а во 2-й группе от 12 до 3023 усл. ед. При этом, даже в контрольной группе пациентов с симпатикотонией этот параметр не превышал 408 усл. ед. При оценке ИВТ, по данным оценочных таблиц, установлено, что среди симпатических признаков доминируют повышенная возбудимость, различные варианты инсомнии, гипертензивные сосудистые кризы, цефалгии, кратковременные кардиалгии колющего характера. Парасимпатические признаки в основном были представлены мраморностью кожных покровов с гипергидрозом, склонностью к синкопальным состояниям, головокружениями, мигренеподобными цефалгиями, кардиалгиями ишемического характера, нарушением моторики кишечника.

Анализ параметров КИГ показал (таблица), что у больных 1-й группы симпатовагусный баланс характеризуется преобладанием в покое симпатического отдела ВНС в виде симпатикотонии (38,8%) или гиперсимпатикотонии (25,3%) по сравнению с контрольной группой (24 и 2%).

нормальной реактивностью одинаково в 1-й и 2-й группах (38,8 и 37,1%). Однако такое сбалансированное состояние симпатического и парасимпатического отделов ВНС в ортостазе уменьшилось по сравнению с контролем в 2 раза. У больных 1-й группы дезадаптивные реакции характеризовались избыточной симпатической активностью при нормальном тоне парасимпатического отдела и, что важно, при достаточном (52,2%) или избыточном (37,4%) вегетативном обеспечении. Такой вариант харак-

теризует повышенный уровень функционирования вегетативной нервной системы в условиях обострения заболевания, что можно расценивать как оптимальную адаптационную реакцию в ответ на гипоксию и увеличение нейрогуморальной активности.

У пациентов с тяжелым течением БА вегетативная реактивность характеризовалась ортостатической неустойчивостью, артериальной гипотензией и преобладанием асимпатикотонии (42,4%), что значительно превышает частоту аналогичной реакции при среднетяжелом течении и в группе контроля (14,9 и 5% соответственно). Индивидуальный анализ параметров variability ритма показал, что нормо- и гиперсимпатикотонические варианты ВР при тяжелом течении БА сопровождаются не столько активацией симпатического отдела, сколько снижением парасимпатического тонуса. Вегетативное обеспечение у таких больных было достаточным только в 32% случаев, что существенно ниже контрольной группы (66%). Основным вариантом вегетативного дисбаланса при тяжелом течении БА явилась недостаточность ВОД, отмеченная у половины обследованных этой группы (53,3%). При этом восстановительный период в 72% случаев был удлинён, что расценено как истощение адаптивных возможностей организма, вызванное обострением БА. Важным на наш взгляд является и тот факт, что среди пациентов с тяжелым течением БА в 4 раза чаще, чем у больных 1-й группы, отмечено сочетание асимпатикотонического варианта реактивности с недостаточным обеспечением деятельности (41 и 10% соответственно).

Электрокардиографические изменения характеризовались нарушением проводимости в виде синоатриальной блокады 2-й степени, атриовентрикулярной блокады 1-й степени, неполных форм внутрижелудочковых блокад, миграции водителя ритма варьировалась от 2 до 9%. Единичные суправентрикулярные и правожелудочковые экстрасистолы были выявлены только у 4 подростков с гиперсимпатикотонией. ЭКГ – изменения у пациентов с тяжелым течением БА в период обострения были более существенными, сочетанными и характеризовались достоверным увеличением количества брадиаритмий (37%) в сочетании с миграцией водителя ритма (16%), нарушениями процессов реполяризации (58%). В два раза чаще, чем у пациентов 1-й группы, возникали нарушения ритма сердца по типу вентрикулярных экстрасистол (21%).

Таким образом, для большинства больных БА в период обострения заболевания характерна активация симпатического отдела ВНС, напряжение, а при тяжелом течении и истощение компенсаторных возможностей вегетативной нервной системы. Полученные данные анализа variability сердечного

ритма могут быть использованы не только для индивидуального подбора и контроля бронхолитической терапии, но и для своевременного назначения вегетокорректирующих и сердечно-сосудистых средств.

Заключение

Вегетативный статус у большинства подростков с БА средней степени тяжести в период обострения характеризуется фоновой симпатикотонией, высокой вегетативной реактивностью нормо- или гиперсимпатикотонического типа при нормальном тоне парасимпатического отдела и достаточным вариантом вегетативного обеспечения деятельности. У подростков с тяжелым течением БА имеет место выраженный дисбаланс вегетативной регуляции, характеризующийся снижением тонуса симпатического отдела автономной нервной системы в покое, асимпатикотоническим вариантом реакции на ортостатическую нагрузку при недостаточном вегетативном обеспечении деятельности органов и систем. У подростков с БА средней степени тяжести в период обострения преобладает электрическая нестабильность миокарда на фоне симпатикотонии преимущественно в виде нарушений функции автоматизма; у больных с тяжелым течением заболевания наблюдаются различные варианты нарушения ритма и проводимости в сочетании с изменением процессов реполяризации миокарда.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
2. Болова А.А., Уварова Е.В., Якушенко М.Н. Оценка адаптационного потенциала организма и исходного тонуса автономной нервной системы у девочек 8–17 лет // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 6. – С. 22–25.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
4. Гурьянова Е.М., Игишева Л.Н., Галеев А.Р. Особенности variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 32–36.
5. Ключева М.Г., Рывкин А.И., Троицкая И.Н. Анализ variability сердечного ритма в оценке вегетотропных эффектов бронходилататоров при бронхиальной астме у подростков // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 5. – С. 85–87.
6. Мизерницкий Ю.Л. Этиология, патогенез и клинические варианты бронхиальной астмы у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2003. – Вып. 3. – С. 144–151.
7. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – М., 2008. – 108 с.

Рецензенты:

Соколов О.Ю., д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Ростов-на-Дону;

Тараканов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой и неотложной помощи ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 16.09.2011.

УДК 616-002.2: 57.084.5:57.086.2:57.089.67

ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И ИМПЛАНТАЦИИ ИНОРОДНОГО ТЕЛА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС

Майбородин И.В., Шевела А.И., Баранник М.И., Кузнецова И.В.,
Егоров Д.В., Стрельцова Е.И.

*Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, e-mail: imai@mail.ru*

Методами световой микроскопии исследовали строение подкожной клетчатки после имплантации оболочки силиконового маммоимплантата у крыс в условиях лечения Интерлейкином-2 (ИЛ-2), а также лимфатических узлов (ЛУ), регионарных к месту операции. Было обнаружено, что подкожная имплантация крысам стерильного силикона индуцирует хронический гранулематозный воспалительный процесс и формирование соединительно-тканной капсулы. После имплантации с применением ИЛ-2 формируется более толстая капсула с признаками склероза, фиброза и гиалиноза, все структуры капсулы обильно инфильтрированы макрофагами, содержащими фагоцитированный силикон. После имплантации силикона в регионарных ЛУ прогрессивно увеличивается объем капсулы и соединительной ткани, после воздействия ИЛ-2 выраженность склеротических процессов статистически достоверно меньше. Относительная площадь лимфоидных узелков без герминативных центров на срезе ЛУ через 1 месяц при воспалительном процессе в условиях лечения ИЛ-2 возрастает, но к 6 месяцам процент узелков без центров и с центрами размножения становится меньше, относительно даже исходных данных.

Ключевые слова: интерлейкин-2, силикон, лимфатические узлы, гранулематозное воспаление, макрофаги

THE EFFECT OF INTERLEUKIN-2 AND IMPLANTATION OF FOREIGN BODY ON CHANGES OF RAT TISSUES AND REGIONAL LYMPH NODES

Maiborodin I.V., Shevela A.I., Barannick M.I., Kusnetsova I.V.,
Egorov D.V., Strel'tsova E.I.

*The Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, e-mail: imai@mail.ru*

The structure of rat hypodermic tissues after administration of silicone mammary implant environment, and also lymph nodes (LN), regional to an operation place, in the conditions of treatment by Interleukin (IL-2) was investigated by methods of light microscopy. It was revealed that hypodermic implantation to rats of sterile silicone induces chronic granulomatous inflammatory process with formation of capsule from connective tissue. The implantation with application of IL-2 promotes to forming thicker capsule with signs of sclerosis, fibrosis and gyalinosis, all capsular structures were plentifully infiltrated by macrophages, which contained phagocytized silicone. After silicone implantation the volume of a capsule and a connective tissues in regional LN progressively increases, after influence of IL-2 the expressiveness of sclerous processes is statistically less. The relative area of lymphoid nodules without germinative centres on LN section in 1 month after induction of chronic inflammatory process in the conditions of treatment IL-2 is increased, but in 6 months the percent of nodules with or without centres becomes less, concerning even of the initial data.

Keywords: Interleukin-2, silicone, lymph nodes, granulomatous inflammation, macrophages

Размножение Т-клеток регулируется Интерлейкином-2 (ИЛ-2). Вследствие индукции ИЛ-2-рецепторов иммунологически нормальные клетки пролиферируют, это продолжается до снижения уровня ИЛ-2 [8]. ИЛ-2 также может активировать В-клетки, индуцируется как их пролиферация, так и дифференцировка в иммуноглобулин-синтезирующие клетки, происходит стимуляция секреции антител [10]. Активация ИЛ-2 рецепторов играет центральную роль не только в стимуляции Т- и В-лимфоцитов, но и макрофагов [5].

Однако, несмотря на большой объем литературных данных, посвященных изучению действия ИЛ-2 на те или иные группы клеток, в литературе полностью отсутствуют результаты исследований лимфатических узлов (ЛУ) после введения данного

цитокина на фоне хронического воспалительного процесса в регионе лимфосбора.

В связи с вышеизложенным изучали строение заинтересованных тканей и регионарных ЛУ крыс при хроническом воспалении в условиях применения препарата ИЛ-2.

Материалы и методы исследования

Моделирование хронического воспалительного процесса производили имплантацией под кожу в области правой лопатки крысам-самцам породы Вистар плоского фрагмента размером 1×1 см стерильной оболочки силиконового имплантата с текстурированной поверхностью (E.S. 107K Cristalline Paragel Komuro фирмы Eurosilicone, Франция).

Препарат человеческого рекомбинантного ИЛ-2 «Ронколейкин» (ООО «Биотех2, Санкт-Петербург, Россия) вводили подкожно в область наружной поверхности левого бедра из расчета 10^4 ЕД на животное непосредственно после имплантации силикона и повторно через 1 неделю после первого введения, на

максимуме действия первой дозы [9]. Группами сравнения (контроля) выступали интактные животные без каких-либо манипуляций, крысы с имплантированным силиконом без лечения и интактные после введения ИЛ-2 в той же дозе и в те же сроки. В каждой группе было 12 особей, всего было использовано 96 животных. Все крысы были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Экспериментальные работы и содержание животных осуществляли на базе вивария Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Контрольных животных выводили из эксперимента вместе с опытными через 1 и 6 месяцев после последней инъекции ИЛ-2. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

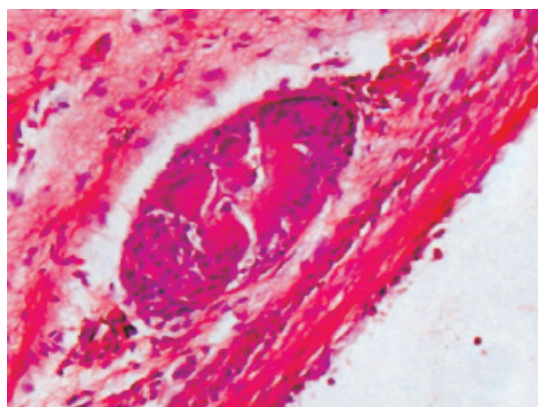
Силиконовые имплантаты вместе с окружающими тканями и правые аксиллярные (регионарные к тканям с хроническим воспалением) ЛУ фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 часов, обезжовали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и

эозином, по Ван Гизон и по Романовскому, изучали на световом микроскопе Axioimager Z1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

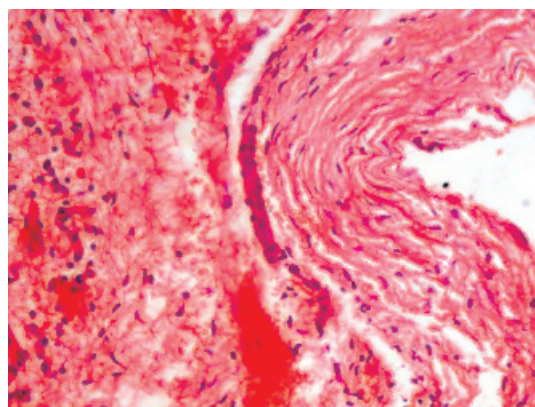
Для исследования структурной организации исследуемых тканей применяли квадратную тестовую систему, совмещаемую на экране компьютера с изображением, полученным при помощи цифровой видеокамеры микроскопа. Для изучения показателей структуры ЛУ (использование объектива с увеличением Х4) конечная площадь тестового квадрата была равна 14400 мкм² (сторона квадрата 120 мкм) [2]. Различия между средними считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Спустя 1 месяц после индукции воспалительного процесса в подкожно-жировой клетчатке введенный силикон был окружен прозрачной толстой капсулой с гиперемизированными сосудами и плотно спаян с окружающими тканями. Сама капсула была «замурована» в большой массив грануляционной ткани различных этапов зрелости (рис. 1а, б).



а



б

Рис. 1. Ткани соединительно-тканной капсулы, сформированной через 1 месяц в подкожно-жировой клетчатке крыс вокруг имплантированного силикона. Окраска гематоксилином и эозином:

а – гранулемы инородного тела с эозинофильно окрашенным или оптически прозрачным гомогенным материалом непосредственно под тонкой капсулой вокруг силикона без лечения ИЛ-2, увеличение 540 Х; б – грануляции и геморрагии вокруг толстой извитой капсулы с признаками фиброза, отека и хаотичным расположением волокон после имплантации силикона с последующим лечением ИЛ-2, увеличение 240 Х

Необходимо обратить внимание, что довольно часто непосредственно под капсулой были обнаружены типичные гранулемы инородного тела, состоящие из разной интенсивности эозинофильно окрашенного гомогенного материала, по-видимому, мелких фрагментов оболочки силиконового имплантата, крупных макрофагов и гигантских клеток инородных тел (рис. 1а, б).

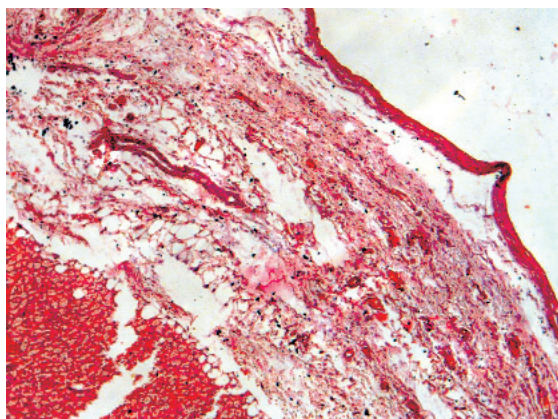
После введения силикона с последующим лечением ИЛ-2 капсула вокруг инородного тела была толще и плотнее, на некоторых участках в ней уже даже на этот срок были обнаружены признаки фиброзира-

ния. Также толще был массив грануляционной и рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг капсулы, окружающей силикон. Однако после лечения хронического воспаления, индуцированного введением силикона, ИЛ-2 гранулемы инородного тела в окружающих чужеродный материал тканях обнаружены не были (рис. 1а, б).

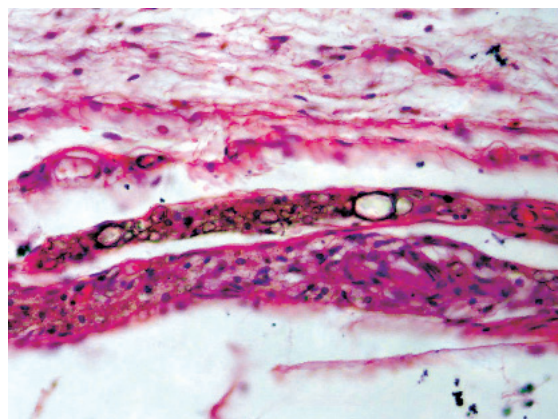
Через 6 месяцев в подкожно-жировой клетчатке введенное инородное тело было слабо спаяно с окружающими тканями и окружено тонкой прозрачной капсулой (рис. 2а, б). Толщина капсулы и степень ее прикрепления к окружающим тканям были

намного меньше, чем на срок в 1 месяц (рис. 2а). Часто непосредственно в капсуле и сразу под ней были расположены разные

по размерам фрагменты имплантированного силикона практически без клеточной реакции на инородное тело (рис. 2б).



а



б

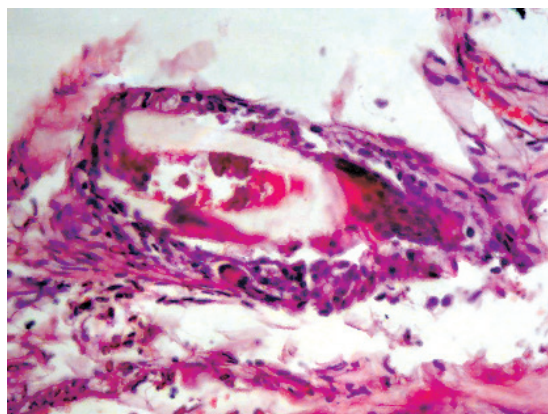
Рис. 2. Ткани соединительно-тканной капсулы в подкожно-жировой клетчатке крыс, образованной через 6 месяцев после имплантации силикона без использования ИЛ-2.

Окраска гематоксилином и эозином:

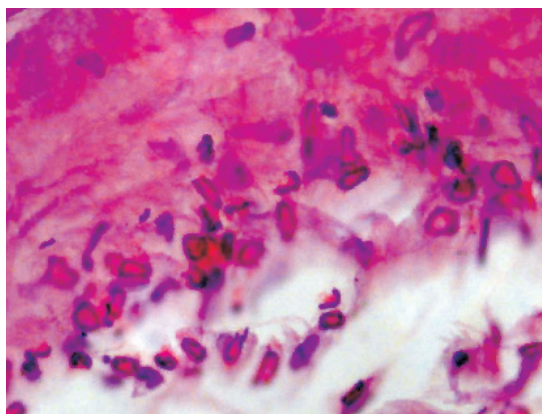
а – тонкая капсула вокруг имплантированного силикона непосредственно граничит с рыхловолокнистой соединительной тканью, далее расположен бурый жир, увеличение 90 X; б – разные по размерам оптически прозрачные фрагменты инородного материала без клеточной реакции под капсулой, окружающей силикон, увеличение 240 X

После введения силикона и лечения ИЛ-2 капсула была значительно толще, чем у нелеченных животных на этот срок и на предыдущую точку наблюдения. В такой капсуле присутствовали признаки склероза, фиброза и гиалиноза, коллагеновые волокна на протяженных участках были расположены хаотично. Во многих случаях все структуры капсулы были обильно инфильтрированы макрофагами с кольцевид-

ным ядром и содержащими гомогенный эозинофильный материал, скорее всего, фагоцитированный силикон. В структурах самой капсулы и непосредственно под ней были обнаружены фрагменты силикона, окруженные структурами соединительной ткани и с явлениями гранулематозного воспалительного процесса, формированием гигантских клеток инородных тел (рис. 3а, б).



а



б

Рис. 3. Ткани соединительно-тканной капсулы, сформированной в подкожно-жировой клетчатке крыс спустя 6 месяцев вокруг имплантированного силикона в условиях применения ИЛ-2.

Окраска гематоксилином и эозином:

а – фрагменты чужеродного материала в капсуле вокруг имплантированного силикона окружены структурами соединительной ткани и макрофагами с формированием гигантских клеток инородных тел, увеличение 240 X; б – вокруг силикона толстая капсула с признаками фибриноидного пропитывания, содержит большое число крупных макрофагов с кольцевидным ядром и эозинофильной цитоплазмой, увеличение 360 X

Через 1 месяц после индукции хронического воспалительного процесса при исследовании структурной организации аксиллярных ЛУ было найдено, что относительная площадь соединительно-тканых прослоек в корковом веществе ($3,17 \pm 0,835\%$ от площади среза органа) была больше в 4,8 и 5,4 раза соответственно, чем у интактных крыс и животных только после введения ИЛ-2. После имплантации силикона и введения ИЛ-2 значение данного показателя ($3,33 \pm 0,492\%$) было также больше в 5 и 5,7 раза, также соответственно, по сравнению с состоянием в интактном контроле и после инъекций ИЛ-2 интактным животным.

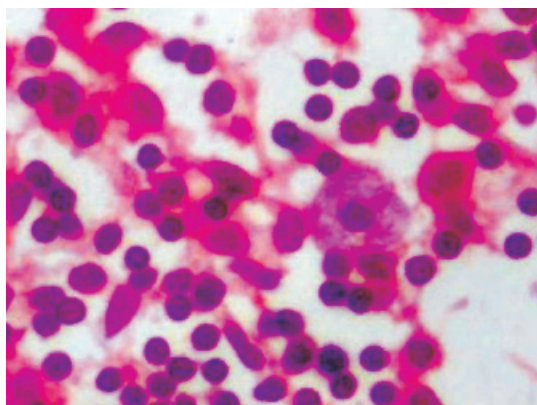
Паракортикальная зона была шире у интактных животных после инъекций ИЛ-2 ($40,6 \pm 5,32\%$) на 74,2%, в 3,4 и 3,8 раза соответственно, чем у интактных крыс, животных с воспалением без лечения и с воспалением в условиях введения данного препарата.

Относительная площадь лимфоидных узелков без герминативных центров на сре-

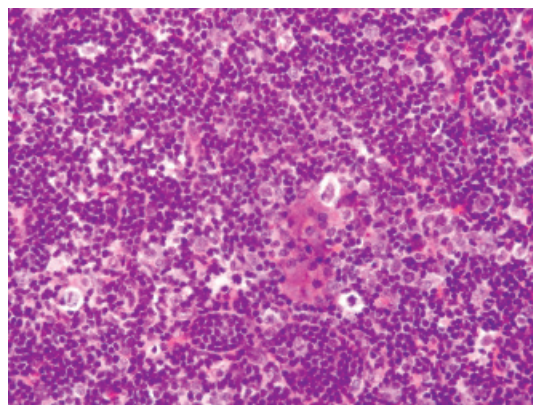
зе ЛУ только при воспалительном процессе в условиях лечения ИЛ-2 ($6,5 \pm 0,522\%$) была статистически достоверно больше на 62,5%, относительно интактного контроля.

Центры размножения в узелках со светлыми центрами после имплантации силикона ($6,25 \pm 0,754\%$) были больше на 97,2 и 92,3% соответственно, чем у интактных крыс и животных только после введения ИЛ-2. После имплантации силикона и введения ИЛ-2 значение данного показателя ($6,5 \pm 1,17\%$) было также больше в 2,1 и 2 раза, и также соответственно, по сравнению с состоянием в интактном контроле и после инъекций ИЛ-2 интактным животным.

Необходимо отметить, что у некоторых животных после имплантации силикона без последующего лечения и на фоне инъекций ИЛ-2 в синусной системе ЛУ присутствовали крупные макрофаги со светлой пенистой цитоплазмой, возможно, содержащие фагцитированный силикон (рис. 4а, б). Подобные клетки с силиконом в цитоплазме были описаны и другими исследователями [6].



а



б

Рис. 4. Правые аксиллярные лимфатические узлы крыс через 1 месяц после имплантации силикона. Окраска гематоксилином и эозином:

а – увеличение числа макрофагов в мозговых синусах лимфатического узла после имплантации силикона без последующего лечения ИЛ-2, появление очень крупных клеток со светлой пенистой цитоплазмой, увеличение 920 X; б – крупные макрофаги с темной цитоплазмой в промежуточном синусе, проходящем в паракортексе лимфатического узла, после имплантации силикона с последующим введением ИЛ-2, увеличение 360 X

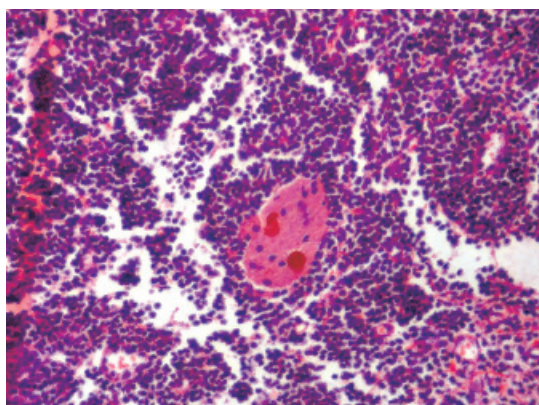
Перед описанием изменений структурной организации ЛУ через 6 месяцев после начала эксперимента необходимо отметить присутствие мелких фрагментов силикона, инкапсулированных соединительной тканью или расположенных свободно, в корковом веществе этих органов у оперированных животных, как без введения ИЛ-2, так и после лечения (рис. 5а). Кроме того, также необходимо обратить внимание на присутствие очень крупных макрофагов с силиконом в лизосомах во всех синусах

данных ЛУ после имплантации силикона (рис. 5б).

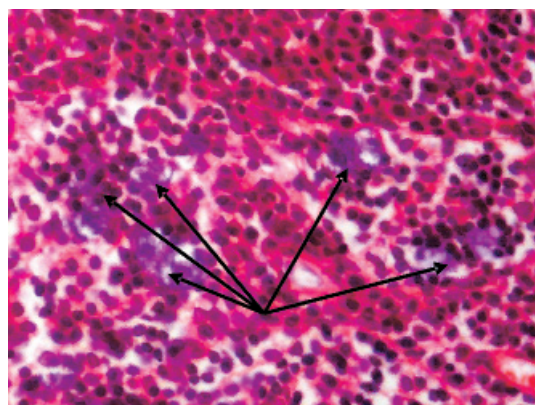
Объем капсулы ЛУ после имплантации силикона ($5,91 \pm 0,793\%$) был больше в 2,4 и 2,1 раза соответственно, чем у интактных крыс и животных только после введения ИЛ-2. После имплантации силикона и введения ИЛ-2 значение данного показателя ($6,42 \pm 1,16\%$) было также больше в 2,6 и 2,3 раза и также соответственно, по сравнению с состоянием в интактном контроле и после инъекций ИЛ-2 интактным

животным. Относительная площадь соединительно-тканых прослоек в корковом веществе только после имплантации си-

ликона без лечения ($3,17 \pm 0,937\%$) была больше в 5,4 раза, чем у интактных крыс (рис. 6а, б).

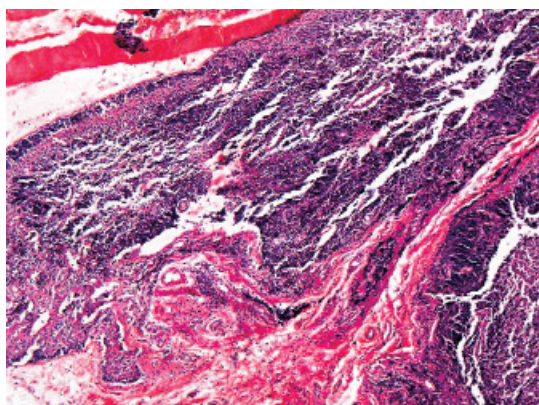


а

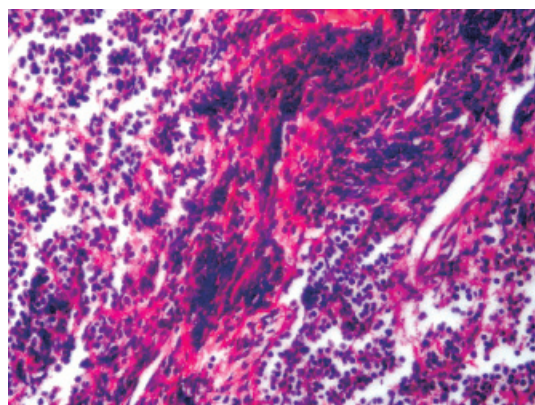


б

Рис. 5. Регионарные лимфатические узлы крыс спустя 6 месяцев после имплантации силикона. Окраска гематоксилином и эозином:
а – инкапсулированные соединительной тканью фрагменты силикона в корковом плато лимфатического узла животного после имплантации силикона без введения ИЛ-2, увеличение 240 X; б – крупные макрофаги с пенистой слабобазофильной цитоплазмой (указано стрелками) в мозговых синусах лимфатического узла после имплантации силикона с последующим введением ИЛ-2, увеличение 620 X



а



б

Рис. 6. Правые аксиллярные лимфатические узлы крыс через 6 месяцев после имплантации силикона. Окраска гематоксилином и эозином:
а – выраженное развитие грубоволокнистой соединительной и фиброзной ткани в лимфатическом узле после введения силикона без лечения ИЛ-2, увеличение 70 X;
б – появление фибробластов и формирование соединительно-тканых прослоек в лимфатическом узле после имплантации силикона с последующим введением ИЛ-2. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 240 X

Паракортикальная зона была шире у животных с воспалением без лечения и с воспалением в условиях введения ИЛ-2 на 97,3 и 81,4% соответственно, чем у интактных крыс ($22,1 \pm 6,24\%$).

Размер узелков с герминативными центрами у крыс после индукции воспаления без введения ИЛ-2 и после инъекций данного цитокина был меньше в 2,3 и 2,4 раза, соответственно, чем в интактном контроле ($3,83 \pm 0,835\%$).

По сравнению с состоянием ЛУ через 1 месяц после начала эксперимента можно отметить, что к 6 месяцам после индукции хронической воспалительной реакции без лечения стала толще капсула в 2,6 раза и расширилась паракортикальная зона в 3,6 раза, при этом стали меньше относительная площадь узелков без центров размножения в 3,2 раза, узелков с герминативными центрами в 2,6 раза и самих центров в 3,6 раза. Однонаправленные изменения

были отмечены и в состоянии аксиллярных ЛУ после лечения воспалительного процесса ИЛ-2.

Формирование капсулы вокруг имплантированного силикона обусловлено реакцией организма на инородное тело. Силиконовый маммоимплантат, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов, постепенно туда мигрируют фибробласты, дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. В результате этого инородное тело инкапсулируется соединительно-тканной капсулой [1, 3].

После введения силикона с последующим лечением ИЛ-2 капсула вокруг инородного тела была толще и плотнее, на некоторых участках в ней уже даже через 1 месяц были обнаружены признаки фиброобразования. Также толще был массив грануляционной и рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг капсулы.

Видимо, в результате стимуляции ИЛ-2 пролиферации Т-клеток, их цитолитической активности [8] и фагоцитоза у макрофагов [5], более активно лизируются поврежденные в результате хирургического вмешательства ткани, раньше начинается формирование соединительно-тканной капсулы вокруг инородного тела. Поэтому капсула на момент исследования толще, чем при имплантации без лечения, и с фиброзными изменениями.

Образование более толстой капсулы с признаками фиброобразования вокруг маммоимплантата после введения ИЛ-2, скорее всего, является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на более высокую вероятность развития в дальнейшем капсулярной контрактуры [7], так как толстая капсула содержит больше миофибробластов [4].

Через 6 месяцев после имплантации силикона и лечения ИЛ-2 капсула была значительно толще, чем у нелеченных животных на этот срок и на предыдущую точку наблюдения. В такой капсуле часто были обнаружены признаки склероза, фиброза и гиалиноза, коллагеновые волокна на протяженных участках были расположены хаотично. Во многих случаях все структуры капсулы были обильно инфильтрированы макрофагами с кольцевидным ядром и содержащими фагоцитированный силикон. В структурах самой капсулы и непосредственно под ней присутствовали фрагменты силикона, часто окруженные структурами соединительной ткани с явлениями гранулематозного воспалительного процесса и формированием гигантских клеток инородных тел.

Присутствие большого числа макрофагов в капсуле на этот срок свидетельствует

об активном фагоцитозе (не исключено, что стимулированном ИЛ-2 [5]) непосредственно в ее тканях, что также может способствовать утолщению капсулы и ее фиброзированию.

Через 1 месяц после индукции хронического воспалительного процесса в области лопатки имплантацией стерильного силикона в аксиллярных ЛУ увеличивается объем соединительной ткани. Через 6 месяцев отмечено дальнейшее прогрессирование склеротических процессов. Такой склероз в ЛУ в результате развития воспалительного процесса хорошо известен и описан в научной литературе.

Относительно действия ИЛ-2 на срок в 6 месяцев можно отметить меньшую степень развития соединительной ткани в корковом веществе после индукции воспаления.

Стимуляция ИЛ-2 иммунных показателей – пролиферации и функциональной активности Т- [8] и В-клеток [10], фагоцитоза у макрофагов [5] приводит к ускорению лизиса детрита в месте имплантации силикона, а значит к меньшему объему антигенных веществ, попавших в ЛУ, и меньшей выраженности склеротических процессов в данных органах.

Отдельно остановимся на случаях обнаружения свободного и инкапсулированного силикона и макрофагов с силиконом в лизосомах в структурах ЛУ.

Ткань большинства искусственных имплантатов и их плотных оболочек, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами [3, 6]. Макрофаги с силиконом в лизосомах мигрируют в регионарные, а, возможно, и в отдаленные ЛУ.

В аксиллярных ЛУ у животных после введения ИЛ-2, с воспалительной реакцией без лечения и на фоне лечения хронического воспаления указанным цитокином спустя 1 и 6 месяцев после начала эксперимента расширен паракортекс.

Скорее всего, введение ИЛ-2 приводит к расширению паракортикальной зоны ЛУ за счет стимуляции функциональной и пролиферативной активности Т-лимфоцитов [8]. У крыс с воспалением без лечения, видимо, такая активация произошла за счет попадания в ЛУ детрита и антигенов из места имплантации инородного тела.

После стимуляции антигенами в корковом плато начинается пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, из которых сначала формируются лимфоидные узелки без герминативных центров, а затем, по мере созревания В-лимфоцитов до иммуно- и плазмобластов в этих узелках появляется герминативный центр. Видимо, через 1 месяц после имплантации силикона продолжается значительное поступление антигенов

из места хронической воспалительной реакции, что, на фоне дополнительной стимуляции В-лимфоцитов ИЛ-2 [10] поддерживает пролиферативную активность и дифференцировку клеток в узелках, которые обуславливают увеличение их числа и размеров.

К 6 месяцам после индукции хронической воспалительной реакции без лечения и после введения ИЛ-2 относительные площади узелков без центров и с центрами размножения стали меньше даже по сравнению с состоянием у интактных животных. Сокращение объемной плотности узелков к этому времени наиболее вероятно можно объяснить истощением пролиферативного потенциала их клеток из-за длительного воспалительного процесса в регионе лимфосбора.

Таким образом, при небольшом сроке после имплантации силикона происходят гипертрофия и гиперплазия лимфоидных узелков регионарных ЛУ, при длительном времени наблюдения (у крыс – 6 месяцев) – они сокращаются.

Можно заключить, что применение ИЛ-2 на фоне хронического гранулематозного воспаления, вызванного имплантацией силикона, приводит к формированию более толстой капсулы вокруг инородного тела и активации воспалительной реакции вокруг фрагментов имплантата, присутствующего в капсуле и за ее пределами. Вместе с этим использование данного цитокина способствует меньшей степени развития склеротических процессов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 5.18 «Разработка технологий применения биodeградируемых полимеров на основе полигидроксикапролатов в качестве матрицы для доставки стволовых клеток в организм»).

Выводы

1. Подкожная имплантация крысам стерильного силикона индуцирует хронический гранулематозный воспалительный процесс и формирование соединительно-тканной капсулы. После имплантации силикона и применения ИЛ-2 формируется более толстая капсула с признаками склероза, фиброза и гиалиноза, все ее структуры обильно инфильтрированы макрофагами, содержащими фагоцитированный силикон.

2. После имплантации силикона в регионарных ЛУ прогрессивно увеличивается объем капсулы и прослойка соединительной ткани, после воздействия ИЛ-2 выраженность склеротических процессов статистически достоверно меньше. Относительная площадь лимфоидных узелков без гермина-

тивных центров на срезе ЛУ через 1 месяц только при воспалительном процессе в условиях лечения ИЛ-2 была больше, по сравнению с интактным контролем. К 6 месяцам после индукции хронической воспалительной реакции процент узелков без центров и с центрами размножения становится меньше, относительно даже исходных данных. Кроме того, в регионарных ЛУ на все сроки наблюдения присутствуют макрофаги с силиконом в лизосомах и можно обнаружить свободный и инкапсулированный соединительной тканью имплантированный инородный материал.

Список литературы

1. Майбородин И.В., Ковынец Н.Н., Добрякова О.Б. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики. // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 49–53.
2. Возрастные и половые особенности тканей десны в норме и при деструктивном хроническом периодонтите / И.В. Майбородин, В.В. Гаврилова, И.А. Колмакова и др. // Стоматология. – 2009. – Т. 88, № 2. – С. 29–33.
3. Ersek R.A., Beisang A.A. 3rd. Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation // Plast. Reconstr. Surg. – 1991. – Vol. 87, № 4. – P. 693–702.
4. Gayou R., Rudolph R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses // Ann. Plast. Surg. – 1979. – Vol. 2, № 1. – P. 62–71.
5. Detection of lymphokines and lymphokine receptors in pulmonary sarcoidosis. Immunohistologic evidence that inflammatory macrophages express IL-2 receptors / W.W. Hancock, L. Kobzik, A.J. Colby et al. // Am. J. Pathol. – 1986. – Vol. 123, № 1. – P. 1–8.
6. Khan U.D. Left unilateral breast autoinflation and intraprostatic collection of sterile pus: an unusual operative finding of silicone gel bleed with silicone lymphadenitis. // Aesthetic Plast. Surg. – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 684–687.
7. Kjoller K., Holmich L.R., Jacobsen P.H. et al. Capsular contracture after cosmetic breast implant surgery in Denmark / K. Kjoller, L.R. Holmich, P.H. Jacobsen et al. // Ann. Plast. Surg. – 2001. – Vol. 47, № 4. – P. 359–366.
8. IL-2 family of cytokines in T regulatory cell development and homeostasis / T.R. Malek, A. Yu, L. Zhu, T. Matsutani et al. // J. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 635–639.
9. Pierce V.E. Jr., Pantazis C.G., Ades E.W. Examination of differentiation, proliferation and distribution of lymphoid cells in mice by immunohistochemical analysis post in vivo administration of recombinant interleukin-II // J. Clin. Lab. Immunol. – 1988. – Vol. 25, № 1. – P. 47–52.
10. In vitro induction of the expression of multiple IgA isotype genes in rabbit B cells by TGF-beta and IL-2 / H. Spieker-Polet, P.C. Yam, Z. Arbieva et al. // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 9. – P. 5380–5388.

Рецензенты:

Склянов Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава, г. Новосибирск;

Благова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 21.09.2011.

УДК [616.1:616.61-036.12-036.17]-02-06:616.12-008.331.1:616.379-008.64]-07(045)

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО И РЕНАЛЬНОГО РИСКА В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Маркова А.В., Шварц Ю.Г.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравсоцразвития, Саратов, e-mail: anuy1@yandex.ru*

Обследованы 122 пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Для оценки факторов сердечно-сосудистого риска и степени выраженности поражения почек выполнены лабораторные анализы крови и мочи. Через 12 месяцев на фоне стабильного лечения антигипертензивными препаратами, статинами и таблетированными сахароснижающими средствами у пациентов достоверно улучшились показатели углеводного обмена, однако хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессировала. С прогрессированием ХБП были ассоциированы ожирение, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда. Ожирение ассоциировалось со снижением уровня холестерина крови, тогда как у пациентов без ожирения уровень общего холестерина в конце исследования стал выше, чем исходный.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа

FLUCTUATION OF FACTORS OF CARDIOVASCULAR AND RENAL HAZARD DURING 12 MTH FOR SICK OF THE ARTERIAL HYPERTONIA AND THE DIABETES MELLITUS 2 PHYLUMS DEPENDING ON CLINICAL CHARACTERISTICS

Markova A.V., Shwartz Y.G.

*GOU VPO «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskogo of Roszdrav»,
Saratov, e-mail: anuy1@yandex.ru*

122 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus are examined. To estimate factors of cardiovascular risk and degree of kidneys damage laboratory analysis of blood and urine were done. After 12 months on the background of stable treatment with antihypertensive drugs, statins, antidiabetic tablets in patients indicators of carbohydrate metabolism improved with high level of evidence however chronic kidney disease (CKD) has progressed. With progression of CKD were associated such risk factors as obesity, atrial fibrillation and transferred myocardial infarction. Obesity associated with decrease of blood cholesterol level whereas in patients without obesity at the end of study the level of total blood cholesterol became higher than initial.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, diabetes mellitus

Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются остающиеся проблемы первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений. То же можно отнести и к хронической болезни почек (ХБП), которая нередко осложняет сердечно-сосудистую (СС) патологию.

Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и ХБП и снижение уровней факторов риска за счёт превентивных и лечебных мероприятий, является эффективным методом [1]. Таким образом, выявление и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых и ренальных осложнений являются глобальной задачей современной практической медицины.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа часто сосуществуют. И более чем 85 % пациентов с СД 2 типа имеют сопутствующую артериальную гипертензию.

Такая комбинация в настоящее время является ведущей причиной развития ХБП, которая, в свою очередь, осложняет сердечно-сосудистый континуум. Несмотря на большую изученность данной проблемы, предвестники быстрого нарастания высокого сердечнососудистого и ренального риска у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа исследованы недостаточно.

Это послужило поводом для исследования, целью которого явилось изучение прогностического значения клинических и лабораторных показателей в отношении динамики сердечно-сосудистого риска и прогрессирования ХБП у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 122 пациента (30 мужчин, 92 женщины, средний возраст 60,63 года). Все больные находились под амбулаторным наблюдением в Клинической больнице им.

С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с сентября 2007 г. по сентябрь 2008 г. по поводу сахарного диабета 2 типа. Критерии включения: возраст не менее 40 лет, совместное наличие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2 типа. Критерии исключения: любые заболевания, требующие неотложной терапии, возможная низкая комплаентность пациента, онкологические, инфекционные болезни, застойная сердечная недостаточность, другие тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты данной работы. Также в исследование не включались пациенты, имеющие хроническую болезнь почек (ХБП) 3–5 стадии. Не исключались пациенты с сопутствующей фибрилляцией предсердий и перенесенным инфарктом миокарда.

Длительность сахарного диабета в среднем составила 4,6 лет, длительность артериальной гипертензии – 12 лет. 56% пациентов страдали ожирением. У 14,6% в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. У 15 (12,3%) пациентов отмечалась фибрилляция предсердий. Лечение сахароснижающими таблетированными препаратами проводилось строго в соответствии с рекомендациями EASD/European Society of Cardiologists Guidelines for Diabetes/ Cardiovascular diseases. Пациенты также получали стабильное лечение и регулярные рекомендации по приему антигипертензивных препаратов и статинов согласно современным руководствам [3,4], как до включения в исследование, так и в период наблюдения. Информация о больных собиралась на основании опроса, обследования и медицинской документации. Все обследования проводились на добровольной основе с устного согласия пациентов обследоваться и наблюдаться 12 месяцев. Кроме того, пациенты навещали лечащего доктора не реже 4 раз за этот период с целью контроля адекватности лечения сахарного диабета, в том числе путем измерения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови.

Факторы сердечно-сосудистого риска оценивались путем исследования анамнестических данных и биохимических показателей (липидограмма, свободные жирные кислоты). Для выявления степени выраженности поражения почек исследовались показатели мочевины, креатинина крови и мочи, скорости клубочковой фильтрации, наличия микроальбуминурии. Оценка тяжести СД и функции поджелудочной железы проводилась путем определения уровня инсулина, глюкагона в сыворотке крови, показателей гликемии и гликозилированного гемоглобина. Для анализов использовалась кровь из вены, первая утренняя порция мочи. Применяли гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США), и биохимический анализаторы HITACHI-911 (Япония), иммунохемилюминисцентную систему IMMULITE 2000 (США). Учитывались результаты обследования при первом визите больного и через 12 месяцев.

Выбор данных лабораторных показателей был обусловлен следующим. «Традиционными» маркерами высокого сердечно-сосудистого риска являются высокие уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности. Также существуют т.н. «нетрадиционные» маркеры высокого риска – гиперинсулинемия и высокий уровень гликозилированного гемоглобина, являющиеся постоянной частью метаболических нарушений у пациентов с избыточной массой тела по абдоминальному типу и СД 2 типа. [5].

Маркеры нефропатии с точки зрения современной кардиологии также ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Для расчета СКФ наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне креатинина.

Результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica-6. Среди методов обработки использовались непараметрическая корреляция, однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

По среднему уровню изучаемых лабораторных показателей наши пациенты почти не отличались от контингента исследований со схожими критериями отбора [7] (табл. 1).

Показатели, характеризующие углеводный обмен и функцию поджелудочной железы (инсулин, глюкагон, С-пептид), свободные жирные кислоты, достоверно улучшились под воздействием стандартного лечения диабета. На протяжении 12 месяцев достоверно ($p < 0,05$) изменились показатели креатининурии, клиренс креатинина. Средний уровень остальных лабораторных параметров значимо не изменился, хотя и отмечались существенные индивидуальные колебания, часть из которых зависела от некоторых клинических и исходных лабораторных характеристик.

Показатели липидограммы, несмотря на проводимую терапию, значимо не изменились. Целевых уровней этих характеристик [4] достигнуть не удалось ни у одного из пациентов.

Одним из клинических факторов, влияющих на изменение изучаемых показателей, оказалась мерцательная аритмия. Выяснилось, что пациенты с фибрилляцией предсердий в среднем имели отрицательную динамику тех показателей, которые касались степени выраженности поражения почек. Так, например, показатель экскреции альбумина с мочой существенно увеличился, тогда как у пациентов без фибрилляции предсердий снизился. В соотношении микроальбумина к креатинину в моче также отмечена отрицательная динамика (значимое увеличение) у пациентов с мерцательной аритмией по сравнению с пациентами без нее, у которых оно незначительно снизилось (табл. 2). Следует отметить, что на первом визите показатели микроальбуминурии не отличались у пациентов с фибрилляцией предсердий (уровень микроальбуминурии 32 мг/л) и без нее – 30 мг/л ($p = 0,92$), также как показатель соотношения микроальбумина к креатинину в моче ($p = 0,74$).

Таблица 1

Динамика некоторых факторов риска

Факторы риска	Первый визит	Последний визит	Изменения за 12 месяцев	<i>p</i>
Микроальбуминурия, мг/л	30,62 ± 7,32	29,21 ± 11,9	-1,41 (-4,6%)	0,96
Креатининурия мкмоль/л	9,47 ± 0,5	7,76 ± 0,43	-1,7 (-17,95%)	0,000629
Соотношение микроальбумина к креатинину в моче, мг/мкмоль	30,01 ± 8,44	35,46 ± 11,6	5,45 (18,16%)	0,21
Глюкоза, ммоль/л	10,46 ± 0,37	9,0 ± 0,28	-1,24 (-11,85%)	0,000035
Гликозилированный гемоглобин, %	8,7 ± 0,15	7,28 ± 0,1	-1,42 (-16,3%)	0,0004
Мочевина, ммоль/л	5,73 ± 0,11	5,95 ± 0,15	0,08 (2,58%)	0,68
Креатинин, мкмоль/л	75,1 ± 1,31	77,92 ± 1,62	1,97 (2,62%)	0,163
Клиренс креатинина, мл/мин	97,7 ± 2,9	90,1 ± 2,22	-7,35 (-7,52%)	0,0006
С-пептид, ммоль/л	2,05 ± 0,9	1,02 ± 0,07	-0,068 (-3,32%)	0,0003
Инсулин, пмоль/л	106,2 ± 10,3	98,08 ± 13,9	-12,5 (-11,77%)	0,03
Глюкагон, пг/мл	23,7 ± 0,7	22,4 ± 0,77	-1,263 (-5,31%)	0,01
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,51 ± 0,01	0,42 ± 0,02	-0,09 (-17,64%)	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,89 ± 0,11	5,84 ± 0,31	-0,05 (-0,84%)	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,94 ± 0,1	3,73 ± 0,28	-0,21 (-5,3%)	0,77
ТАГ, ммоль/л	2,43 ± 0,127	1,95 ± 0,25	-0,44 (-18,4%)	0,000118
ЛПВП, ммоль/л	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,03	0,03 (2,46%)	0,18

Таблица 2

Динамика показателей у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нее

Исследуемые показатели	Группа с ФП (<i>n</i> = 15)		Группа без ФП (<i>n</i> = 107)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Динамика микроальбуминурии	66,4615	321%	-12,8153	-53,54%
Динамика микроальбумин/креатинин	82,38	338%	-8,83271	-6,9%

Динамика показателей липидограммы существенно не отличалась у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нее.

Наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда значительно отразилось ($p = 0,03$) на 12-месячной динамике уровня креатинина в моче. У пациентов, перенесших инфаркт, уровень креатинина в моче снизился на 33,6%, у пациентов, не имеющих инфаркта миокарда в анамнезе, вырос на 5,4%. Достоверных различий между пациентами данных групп в начале исследования по уровню креатинина в моче не было ($p = 0,177$).

Длительность артериальной гипертензии оказалась взаимосвязана с динамикой соотношения микроальбумина к креатину (прямая слабая теснота связи [$r = 0,22$]).

Через 12 месяцев на фоне проводимой терапии оптимального артериального давления удалось достичь у 49 пациентов (40,2%). Было выявлено, что достижение оптимального артериального давления (АД) достоверно ($p = 0,09$) ассоциировалось с благоприятными изменениями уровня микроальбумина в моче. У тех пациентов, у кого оптимальный уровень АД был достигнут, уровень альбумина в моче снизился в среднем на 65,5%. У

тех, у которых достичь оптимального уровня АД не удалось – на 48,1%.

Наличие ожирения было достоверно ($p = 0,05$) связано с динамикой такого фактора риска прогрессирования ХБП, как соотношение альбумина к креатинину в моче. У пациентов, не имеющих ожирения, данный показатель через 12 месяцев терапии снизился на 59,8%, тогда как у пациентов с ожирением – всего на 34%, то есть отмечалось менее значимое улучшение по этому параметру. Также от ожирения зависела динамика уровня общего холестерина крови. У большинства пациентов с ожирением уровень холестерина через 12 месяцев достоверно ($p = 0,005$) снизился, в среднем на 5,5%, у пациентов без ожирения достоверно повысился (на 1,4%), при этом в назначениях лечащими врачами статинов и их дозах различий между этими подгруппами не выявлено. При первом обследовании показатель соотношения микроальбумина к креатинину в моче и уровень общего холестерина не имели статистически достоверных отличий у пациентов с ожирением и без него ($p = 0,08$ и $p = 0,34$ соответственно).

Возраст, пол, длительность заболевания и другие клинические характеристики

ки на динамику изучаемых показателей не влияли.

Было также проанализировано влияние исходных лабораторных показателей на динамику факторов сердечно-сосудистого риска и риска прогрессирования ХБП. Выяснилось, что на динамику показателей общего холестерина оказывает влияние уровень мочевины сыворотки крови (обратная очень слабой тесноты связь [$r = -0,33$]), исходный уровень общего холестерина (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,49$]) и липопротеидов низкой плотности (обратная слабой тесноты связь [$r = -0,48$]). Других статистически значимых корреляций выявлено не было.

Представленные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на адекватные врачебные назначения препаратов на протяжении 12 месяцев, у пациентов отмечалась как положительная, так и отрицательная динамика лабораторных и клинических показателей, являющихся маркерами факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и ХБП. С одной стороны, это может свидетельствовать о недостаточной комплаентности данной когорты больных (отсутствие положительной динамики липидного спектра крови на фоне рекомендуемых адекватных доз статинов). С другой – об эффективности терапии сахарного диабета (снижение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, инсулина, С-пептида, глюкагона). Нельзя игнорировать и прогредиентный характер изучаемой патологии.

Отрицательная динамика показателей, касающихся степени выраженности поражения почек, у пациентов с мерцательной аритмией, возможно, объясняется дополнительным повреждением клубочкового аппарата почек нерегулярным и сниженным кровотоком, а также более отчетливыми проявлениями системной воспалительной реакции на фоне фибрилляции предсердий, которая может быть одним из факторов прогрессирования нефропатии, в том числе и у наших пациентов.

Известно, что микроальбуминурия чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертонией, не получающих достаточного лечения [10]. Поэтому несомненным доказательством взаимосвязи положительной динамики лабораторных показателей от проводимой терапии является и тот факт, что у тех пациентов, у которых уровень АД был стабилизирован, значительно ниже стал уровень микроальбуминурии по сравнению с теми пациентами, у кого уровень АД оставался повышенным. Последнее не является неожиданным фактом, и именно поэтому во всех предлагаемых программах

терапии пациентов с АГ и микроальбуминурией подчеркивается необходимость жесткого контроля АД [7].

Отрицательная динамика уровня холестерина в течение года у пациентов, не имеющих ожирения, и положительная – у пациентов с ожирением, также вполне предсказуемы. Известно, что проблема приверженности пациентов к длительной фармакотерапии возникает прежде всего в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика заболевания и имеется необходимость в постоянном, часто на протяжении всей жизни, приеме лекарств [2]. Видимо, поэтому у пациентов, не имеющих ожирения, повышение уровня общего холестерина вполне можно соотнести с недостаточно регулярным приемом статинов. Мы можем лишь предполагать это, поскольку комплайнс в данной работе не изучался. Негативное влияние ожирения на динамику такого фактора риска прогрессирования ХБП, как соотношение микроальбумина к креатинину мочи, вероятно, вызвано тем, что наличие ожирения ассоциируется с усиленной экскрецией альбумина с мочой [4, 8]. Эта взаимосвязь обусловлена повышенным почечным плазмотоком и гиперфильтрацией, характерными для больных с ожирением. Все это, очевидно, препятствует достижению терапевтического эффекта и способствует прогрессированию ХБП.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, имеющие в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. Выяснилось, что данный факт оказывает отрицательное влияние на динамику такого показателя, как экскреция креатинина с мочой. Последнее можно объяснить тем, что развитие атеросклероза у таких пациентов не только привело к острому сердечно-сосудистому событию, но и способствовало уменьшению почечной фильтрации, вследствие чего снизился уровень экскреции креатинина с мочой. Возможно участие и других механизмов кардиоренального синдрома [9].

В ходе исследования выяснилось, что на динамику уровня общего холестерина влияют и исходные данные, в том числе и его собственный уровень. И хотя эта взаимосвязь не являлась сильной, можно полагать, что чем тяжелее расстройства липидного обмена и нарушения функции почек у пациента, тем больше шансов на их усугубление на фоне рутинного лечения.

Сложно однозначно ответить на вопрос, почему, несмотря на адекватную терапию сахарного диабета 2 типа и достаточно жесткий контроль гликемии, отмечалось прогрессирование ХБП в виде снижения расчетного клиренса креатинина и креа-

тининурии. Вероятнее всего, это связано с тем, что у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии имеется нефропатия смешанного генеза и при отсутствии абсолютного успеха в лечении АГ надеяться на предотвращение прогрессирования ХБП не приходится. Помимо этого, важным является установление маркеров более активного развития этого процесса, каковыми являлись фибрилляция предсердий, ожирение и перенесенный инфаркт миокарда.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне соответствующего стабильного лечения антигипертензивными препаратами, статинами и таблетированными сахароснижающими средствами в течение 12 месяцев достоверно улучшились показатели, характеризующие углеводный обмен и функцию поджелудочной железы, однако показатели, оценивающие функциональное состояние почек (креатининурия, клиренс креатинина), имели достоверную отрицательную динамику.

2. С лабораторными признаками прогрессирования ХБП ассоциируются такие факторы, как ожирение, перенесенный инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий.

3. Несмотря на адекватные рекомендации по применению статинов, средние показатели липидограммы за год достоверно не изменились, однако наличие ожирения ассоциировалось со снижением уровня холестерина крови, тогда как у пациентов без ожирения уровень общего холестерина в конце исследования стал выше, чем исходный.

4. Не выявлено выраженного влияния исходного уровня лабораторных маркеров риска сердечно-сосудистых осложнений и риска прогрессирования ХБП на их динамику за 12 месяцев.

Список литературы

1. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории до практики. – М.: Изд-ние компании Д-р Редди'с, 2008. – С. 39.
2. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваск. тер. и проф. – 2008. – 4 (Приложение).
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации (IV пересмотр).
5. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией и их коррекция / А.М. Шилов и др. // РМЖ Эндокринология. – 2009. – №10(349). – С. 2–7.
6. M. Jazdzinsky Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes // Obesity and Metabolism*. – 2009. – №11. – P. 611–622
7. Albuminuria in people at least 40 years old: Effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia / P. Metcalf, J. Baker, A. Scott, C. Wild, R. Scragg, E. Dryson // *Clin Chem*. – 1992. – №38. – P. 1802–1808.
8. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension / H.H. Parving, H.A.E. Jensen, C.E. Mogensen, P.E. Evrin // *Lancet*. – 1974. – №1. – P. 1190–92.
9. Peter A. McCullough Cardiorenal syndrome Pathophysiology to Prevention // *International Journal of Nephrology Volume*. – 2011.
10. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension / P. Valensi, M. Assayag, M. Busby, J. Paries, B. Lormeau, J.R. Attali // *Int J Obes Relat Metab Disord*. – 1996. – №20. – P. 574–579.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертензии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Ребров А.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.

УДК 618.293-07:616.15-07-097.34

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЗУС-ФАКТОРА И ПОЛА ПЛОДА ПО КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ

Мельников В.А., Маркелова А.Н., Тороповский А.Н., Тюмина О.В., Стулова С.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет

Минздрава России», Самара;

ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», Самара, e-mail: markelova-an@mail.ru

Диагностика резус-фактора и пола плода ранее вызывала затруднения и была возможна с 20 недели беременности путем амниоцентеза или кордоцентеза. Что достаточно опасно как для матери, так и для плода. Были проведены научные исследования с помощью новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) и Y-хромосомы в крови матери «ДНК-резус ребенка» и «ДНК-пол ребенка» производства ООО «Ген-технология» (Россия). И была доказана возможность использования их для неинвазивной диагностики резус-фактора и пола плода на ранних сроках беременности. А также на основании этого предложен новый план ведения женщин с резус-отрицательной кровью и женщин, в чьих семьях прослеживаются заболевания, сцепленные с полом.

Ключевые слова: резус-фактор, пол плода, неинвазивная диагностика

NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF THE RH FACTOR AND SEX OF THE FETUS BY BLOOD OF PREGNANT WOMAN

Melnikov V.A., Markelova A.N., Toropovskij A.N., Tjumina O.V., Stulova S.V.

SEE HPE «Samara State Medical University of Minzdravotspazvitiya Russia», Samara;

GBUZSO «Clinical center of cellular technologies», Samara, e-mail: markelova-an@mail.ru

Before diagnosis of the Rh factor and sex of the fetus was troublesome. It was previously been possible with the 20 weeks of pregnancy by amniocentesis or cordocentesis. It is dangerous for both mother and fetus. Scientific researches were carried out with new diagnostic kits for the identification of the Rh factor gene (RHD) and the Y chromosome in maternal blood «DNA rhesus baby» and «DNA-child's sex», produced by «gene technology» (Russia). As a result the possibility of using them for non-invasive diagnosis of the Rh factor and sex of the fetus in early pregnancy was proved. Basing on it a new plan of keeping women with Rh-negative blood, and women, whose families traced the disease connected with sex.

Keywords: Rh factor, sex of fetal, non-invasive diagnosis

Одним из основных направлений деятельности современной медицины является снижение перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН), а также заболевания, сцепленные с полом, влияют на оба эти показателя.

Цель исследования – оценить методы неинвазивной диагностики резус-фактора и пола плода по крови беременной женщины.

Несовместимость по резус-фактору – одна из самых частых причин ГБПиН. Когда отец гетерозиготен по гену RHD, а мать резус-отрицательна, в 50 % случаев ребенок будет резус-положительным, в 50 % – резус-отрицательным. Тем не менее в настоящее время беременность у женщины с резус-отрицательной кровью от мужчины с резус-положительной кровью ведется как беременность плодом с резус-положительной кровью. Пренатальная диагностика RHD-статуса в этих случаях имеет исключительную важность, потому что при выявлении отрицательного резус-фактора плода дальнейшие анализы по определению титра антител и процедуры становятся ненужными. Кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинско-

го университета и Клиническим центром клеточных технологий проводятся научные исследования по разработке и внедрению в медицинскую практику нового метода ведения беременных с резус-отрицательной кровью, основанного на неинвазивной диагностике резус-фактора плода по крови беременной женщины с использованием новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) плода в крови матери «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Гентехнология» (Россия). Ранее резус-фактор плода определяли лишь с помощью биопсии хориона, амниоцентеза или кордоцентеза, которые являются инвазивными процедурами и могут вызвать серьезные осложнения, а также привести к повышению риска сенсibilизации матери.

Для определения резус-фактора плода мы использовали фетальную ДНК из плазмы крови беременной резус-отрицательной женщины. Были использованы образцы крови ста беременных резус-отрицательных женщин объемом 5 мл. Двадцать женщин были в I триместре беременности (7–12 недель), тридцать восемь во II триместре (13–24 недели) и 42 в III триместре (25–40 недель). В каждом случае женщины подписывали ин-

формированное согласие. Все 100 женщин, вступившие в исследование, были резус-отрицательные по результатам серологического анализа. Для 60 из них стал известен резус-фактор рожденного ребенка. Резус-фактор рожденных детей оценивался серологическим методом в роддоме.

ДНК-анализ 37 образцов указал на положительный резус-фактор плода, в 23 случаях был установлен отрицательный резус-фактор. Результаты анализа были подтверждены анализом крови детей после их рождения. В одном случае результат анализа не совпал (при отрицательном резус-факторе по данным тест-системы фактический резус-фактор оказался резус-положительным). Следует отметить, что срок беременности для этой пациентки составил 9 недель, в то время, как минимальным сроком, гарантирующим правильность результатов анализа, является срок 10 недель. Следовательно, данный результат не может использоваться при оценке аналитических характеристик тест-системы. Таким образом, чувствительность и специфичность применяемого метода диагностики составили 100%.

Актуальность внедрения данной инновационной методики по раннему определению резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных очевидна, так как позволяет распределить женщин с резус-отрицательной кровью на две группы. Те женщины, чей плод резус-отрицательный, ведутся и родоразрешаются по стандартному плану, им нет необходимости в динамике определять титр антител, а также вводить с профилактической целью дорогостоящий антирезус-иммуноглобулин. Тем женщинам, чей плод резус-положительный, уделяется пристальное внимание в женских консультациях и родильных домах в связи с опасностью возникновения ГБПН.

Кроме определения резус-фактора плода, стало возможным определять и пол будущего ребенка на ранних сроках беременности (начиная с 7 недели). Что имеет особое значение для семей один из родителей в которых имеет заболевания, сцепленные с полом. Гемофилия А и В, синдром Гунтера, болезнь Фабри, миодистрофия Дюшенна/Беккера – вот лишь некоторые из таких заболеваний.

Определение пола проводилось с использованием новых диагностических наборов «ДНК-пол ребенка» производства ООО «Гентехнология» (Россия). Проводилась оценка фетальной ДНК из плазмы крови беременной женщины. Были использованы образцы крови 68 беременных женщин объемом 7 мл. 57 женщин уже родили здоровых детей (30 мальчиков, 24 девочки) и можно оценить результаты исследования.

ДНК-анализ 30 образцов этих женщин указал на плод мужского пола, 24 – на плод женского пола. Таким образом, чувствительность и специфичность применяемого метода диагностики составили 100%.

Из результатов исследования видно, что неинвазивное определение пола плода по крови матери на ранних сроках беременности – хорошая альтернатива амниоцентеза и кордоцентеза.

Анализируя данные научных исследований, можно сделать выводы:

– новые диагностические наборы для идентификации гена резус-фактора (RHD) «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» можно рекомендовать для внедрения в медицинскую практику акушер-гинекологов для ранней неинвазивной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины.

– новые диагностические наборы для идентификации Y-хромосомы в крови матери «ДНК-пол ребенка» производства ООО «Ген-технология» можно рекомендовать для внедрения в медицинскую практику акушер-гинекологов для ранней неинвазивной диагностики пола плода по крови беременной женщины.

Список литературы

1. Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсибилизации: пособие для врачей / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, Р.И. Шалина, П.А. Клименко, А.Г. Коноплянников и др. – М.: Изд-во МЗ РФ, 2004. – 28 с.
2. Daniels G., Hadley A., Soothill P. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn // *Alloimmune disorders of pregnancy*. University Press. – 2002. – P. 21–40.
3. Lee A.I., Kaufman R.M. Transfusion medicine and the pregnant patient // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 25, Issue 2. – P. 393–413.
4. Lo Y.M., Hjelm N.M., Fidler C. et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1734–1738.
5. Moise K.J. Diagnosing Hemolytic disease of the fetus-time to put the needles away // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 192–194.
6. Prenatal determination of fetal RhD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use / J.M. Minon, J.P. Schaaps, M.C. Retz et al. // *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2005. – Vol. 34. – P. 448–453.
7. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium / J.M. Minon, C.H. Gerard, J.M. Senterre et. al. // *Transfusion.* – 2008. – P. 373–381.

Рецензенты:

Линева О.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ «Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, врач ММУ ГКБ №3, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 01.08.2011.

УДК 616.61-002.3/.12-008.331.1/.155.1

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛО- И ПИЕЛОНЕФРИТОМ,
АССОЦИИРОВАННЫМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Колесникова Е.А.,
Клюев Д.А., Танкибаева Н.У.***Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда,
e-mail: muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru, mythrandir79@mail.ru*

Исследовали физико-химические показатели эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом, ассоциированными с артериальной гипертензией. Группу сравнения составили больные с эссенциальной артериальной гипертензией. Обнаружено наличие тенденции к уменьшению концентрации сухого вещества в эритроцитах при увеличении содержания воды в эритроцитах крови больных. Наиболее значимые изменения касались показателя проницаемости мембран эритроцитов, значение которого было выше у больных хронической болезнью почек, ассоциированной с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: проницаемость мембран эритроцитов, концентрация сухого вещества в эритроците, содержание воды в эритроците, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, ассоциированные с артериальной гипертензией

**PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF BLOOD ERYTHROCYTES
AT PATIENS WITH GLOMERULONEPHRITIS AND PYELONEFRITIS
ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION****Muravleva L.E., Molotov-Lushansyi V.B., Kolesnikova E.A.,
Kluev D.A., Tankibayeva N.U.***Karaganda State Medical University, Karaganda,
e-mail: muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru, mythrandir79@mail.ru*

Physical and chemical parameters of blood erythrocytes of patients with glomerulonephritis and pyelonephritis associated with arterial hypertension were investigated. The patients with essential arterial hypertension were in the group of comparison. The tendency to decrease of dry substance in erythrocytes at increase of water contents in blood erythrocytes of patients was found. The most marked changes concerned membrane penetration index, which meaning was higher at patients with chronic kidney pathology associated with arterial hypertension.

Keywords: membrane permeability of erythrocytes, concentration of dry substance in erythrocytes, water contents in erythrocytes, chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis, associated with arterial hypertension

Эритроциты участвуют в реализации различных физиологических процессов в организме. Изменение структуры и метаболизма эритроцитов описано при достаточно большом числе патологических состояний. Одним из перспективных направлений является исследование физико-химических характеристик эритроцитов крови. Проведено исследование диаметра, объема и содержания воды и сухих веществ в эритроцитах крови больных артериальной гипертензией. Установлено достоверное увеличение диаметра и объема циркулирующих в крови эритроцитов, обусловленное повышением содержания воды в эритроцитах [2, 3]. По мнению Денисова Е.Н., это приводит к повышению уровня гидростатического давления крови и повышению напряжения сдвига на эндотелий сосудистой стенки, влияя на продукцию оксида азота и эндотелина 1 [2, 3]. С другой стороны, это способствует разрушению эритроцитов при артериальной гипертензии, высвобождению гемоглоби-

на, который образует комплексы с оксидом азота, что приводит к вазоконстрикции [10]. У больных хроническим гломерулонефритом дестабилизация мембран эритроцитов отражает активность иммунного воспаления и проявляется усилением агрегации эритроцитов [1, 4].

Нашими исследованиями показано изменение сорбционных свойств эритроцитов крови больных с хронической болезнью почек и на фоне артериальной гипертензии. Показано изменение соотношения высокостойких, среднестойких и низкостойких эритроцитов в крови больных с хронической болезнью почек, в том числе ассоциированной с артериальной гипертензией. У больных хронической болезнью почек и на фоне артериальной гипертензии было установлено изменение взаимоотношений эритроцитов с лейкоцитами и тромбоцитами в системе гемодинамики [8].

Это предполагает дальнейшее изучение состояния физико-химических параметров

эритроцитов у больных хроническими болезнями почек, ассоциированными с артериальной гипертензией.

Цель исследования: изучение физико-химических показателей эритроцитов крови больных с хронической патологией почек в сравнении с такими же показателями больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Материал и методы исследования

Объектом исследования были эритроциты крови больных хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом и пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

В первую, контрольную, группу включен 31 практически здоровый первичный донор. Вторую группу составили 19 больных хроническим пиелонефритом латентного течения в стадии обострения в сочетании с артериальной гипертензией 2–3 степени. В третью группу вошли 13 больных гломерулонефритом гипертонической и смешанной формы. Группу сравнения составили 15 больных эссенциальной артериальной гипертензией. Исследование проводилось на базе областной клинической и 2-й городской больниц Караганды. Возраст обследуемых 1-й группы составил 19–46 лет. Во вторую группу вошли пациенты с хроническим пиелонефритом (ХПН) в возрасте от 27 до 56 лет, в том числе, 7 мужчин и 12 женщин. Возраст больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) колебался в интервале от 19 до 42 лет. Мужчин в данной группе было 7, женщин – 8. Возраст пациентов, страдавших эссенциальной артериальной гипертензией и составивших контингент группы сравнения, находился в пределах – 34–57 лет. В данной группе было 6 мужчин и 9 женщин. Диагноз хронического пиелонефрита латентного течения устанавливался на основании клинико-лабораторных и инструментальных критериев. В частности, тщательно изучался анамнез заболевания, обострения которого наблюдались либо впервые при нашем обследовании в стационаре, либо не чаще одного раза в три-четыре года. Активность инфекционно-воспалительного процесса в почках устанавливалась на основании жалоб относительно дизурических симптомов, неспецифических признаков интоксикации и воспалительных изменений в виде болевых ощущений в поясничной области и по ходу мочеточников, головных болей, ознобов, повышения температуры тела до субфебрильных значений. Дополнительными признаками пиелонефрита были изменения в моче в виде выраженной лейкоцитурии, цилиндрурии, незначительной эритроцитурии (не у всех больных), как правило, обусловленной микропнефритом, движением микролитов по мочеточникам и уретре. Ультразвуковые исследования обнаруживали у больных данной группы деформацию чашечно-лоханочного комплекса, у 25% – гидрокаликоз, у 15% – конкременты малых размеров (до 1 мм в диаметре) в выделительной системе почек. Бактериологическое исследование мочи, проведенное всем пациентам, выявляло рост микробной флоры в количестве от 10^5 до 10^6 микробных тел в миллилитре. В 70% случаев идентифицирована была *E. Coli*, у 10% больных высевался *St. aureus*, у остальных пациентов – микст инфекция, включающая как ука-

занные выше бактерии, так и *Ureaplasma*, *Enterococci*, *Pseudomonas aerogenes*. Активность воспалительного процесса оценивалась 2-й степенью у 85% больных, 3-й – у 15%. У всех пациентов данной группы регистрировалась АГ 2-й степени. Всем пациентам проводились этиотропное антибактериальное лечение, а также гипотензивная терапия. Исследование эритроцитов проводилось только после стабилизации состояния больных, нормализации температуры, санации мочи.

Хронический гломерулонефрит у пациентов третьей группы верифицирован на основании клинических наблюдений и дополнительных исследований. Все пациенты данной группы страдали артериальной гипертензией 1–2-й степени, 80% из них наблюдались у нефрологов с диагнозом гипертонической формы гломерулонефрита. Остальные пациенты состояли на учете по поводу смешанной формы нефрита, но на момент нашего исследования признаков нефротического синдрома не отмечалось. Тем не менее, в анамнезе у этих больных – согласно медицинским документам – обнаруживались высокая суточная протеинурия (более 3,5 г), гипопротениемия (общее количество белка плазмы в разные годы снижалось до 50–55 г/л), гиперхолестеринемия. У двух пациентов, по данным эпикризов, фиксировались массивные отеки вплоть до анасарки, которые к периоду нашего обследования регрессировали. У 60% больных третьей группы диагноз гломерулонефрита верифицирован морфологически. Определены мембранозно-пролиферативный и фокально-сегментарный варианты нефрита.

В группу больных эссенциальной артериальной гипертензией вошли те пациенты, у которых были исключены первичные заболевания почек, эндокринной системы, стенозирующие поражения артерий брахиоцефального ствола, почек. АГ у них наблюдалась с 25–30-летнего возраста и развивалась постепенно от 1 до 2 степеней. Критериями исключения из данной группы были патологические изменения в моче, ультразвуковые признаки микропнефритоза, атеросклеротические стенозирующие изменения в сосудах почек, брахиоцефального ствола, признаки гиперплазии надпочечников или наличия феохромоцитомы. Не включались в данную группу лица с избыточной массой тела или ожирением.

В качестве материала исследования использовалась плазма венозной крови. Забор крови проводился натощак из локтевой вены. Кровь стабилизировалась гепарином.

О состоянии физико-химических свойств эритроцитов судили по таким параметрам, как относительный показатель преломления эритроцитов, концентрация сухого вещества в эритроците, содержание воды в эритроците и проницаемость мембран эритроцитов. Эти параметры определяли согласно рекомендациям О.И. Кулапиной и соавт. [6]. Достоверность различий оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице приведены результаты исследования физико-химических показателей крови больных ХПН и ХГН, ассоциированных с артериальной гипертензией ($M \pm m$).

Результаты исследования физико-химических показателей крови больных ХПЛ и ХГН

Физико-химические параметры эритроцитов	Контроль (n = 31)	ХПЛ+АГ (n = 19)	ХГН+АГ (n = 13)	эАГ (n = 15)
Относительный показатель преломления эритроцитов	1,07424 ± 0,0018	1,0644 ± 0,0030*	1,06316 ± 0,0059*	1,0696 ± 0,0074*
Концентрация сухого вещества в эритроците, %	44,91 ± 1,11	38,95 ± 1,79*	38,21 ± 3,55*	42,08 ± 4,50*
Содержание воды в эритроците, %	66,31 ± 0,83	70,79 ± 1,34*	71,34 ± 2,66*	68,44 ± 3,37*
Показатель проницаемости мембран эритроцитов (ППМЭ)	1,52 ± 0,05	1,92 ± 0,12*	2,04 ± 0,22*	1,89 ± 0,23*

Примечание. * – значимость различия критерия Колмогорова – Смирнова в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

Из данных таблицы следует, что у больных артериальной гипертензией относительный показатель преломления эритроцитов не отличался от такового контроля. Концентрация сухого вещества в эритроците достоверно снижалась при увеличении содержания интрацеллюлярной воды по сравнению с таковыми контроля. Показатель проницаемости мембран эритроцитов крови (ППМЭ) больных с АГ достоверно превышал значение контроля на 24%. Полученные нами результаты по направленности совпадали с данными Денисова Е.Н. [2, 3].

У больных хроническим пиелонефритом, ассоциированным с артериальной гипертензией, показатель преломления эритроцитов достоверно снижался по сравнению с контролем. В эритроцитах также зафиксировано снижение концентрации сухого вещества при увеличении содержания воды по сравнению с таковыми контроля. ППМЭ крови больных этой группы был выше такового контроля на 26%.

В эритроцитах крови больных хроническим гломерулонефритом, ассоциированным с артериальной гипертензией, наблюдалось достоверное изменение всех исследуемых физико-химических показателей по сравнению с контролем. Проницаемость мембран эритроцитов крови больных ХГН + АГ достоверно возросла на 34%.

Сопоставление полученных результатов с таковыми группы сравнения (эАГ) показало наличие общих тенденций к уменьшению концентрации сухого вещества в эритроцитах при увеличении содержания воды в эритроцитах крови больных основных групп, но эти отличия не носили достоверного характера. Наиболее значимые изменения касались ППМЭ, значения которого были выше у больных основных групп.

Увеличение содержания воды в эритроците свидетельствует о нарушении способности красных клеток регулировать свой объем. Это может быть обусловлено нарушением работы белков-транспортёров, участвующих в переносе ионов и водных каналов. Причем наиболее вероятной причиной является окислительная модификация белков-транспортёров. Об этом свидетельствует увеличение содержания карбонильных производных белков в эритроцитах крови больных хронической болезнью почек [5]. Нарушение регуляции эритроцитами собственного объема приводит к нарушению работы цитоскелета, нарушению способности клеток к деформации [7]. Как уже указывалось ранее, нарушение регуляции объема эритроцитов может приводить к их гемолизу. Можно предположить высокую вероятность интрагубулярного разрушения эритроцитов. Высвобождающийся в нефроне гемоглобин обладает выраженной нефротоксичностью как за счет гема, так и свободного железа, которые провоцируют образование активных форм кислорода и индуцируют каскад клеточных повреждений, вплоть до некроза. Как свободный гемоглобин, так и комплекс гаптоглобина с гемоглобином [9], способны связывать оксид азота, приводя тем к выраженному вазоконстрикторному эффекту.

Заключение

Полученные нами данные позволяют предположить, что нарушение физико-химических свойств мембран эритроцитов у больных пиелонефритом и гломерулонефритом может быть одним из факторов, провоцирующих развитие артериальной гипертензии. Присоединение АГ, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания.

Список литературы

1. Анализ стабильности цитомембран эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от активности иммунного воспаления и функции почек / Э.А. Гурьянова, О.Н. Сигитова, А.Г. Щербакова и др. // Сб. трудов XII ежегодного нефрологического семинара. – 2004. – СПб.: Фолиант, 2004. – С. 35.
2. Денисов Е.Н. Изменение параметров циркулирующих эритроцитов у больных артериальной гипертензией // Вестник ОГУ. – 2006. – №4. – С. 127–129.
3. Денисов Е.Н. Состояние регуляций эндотелий – зависимых компонентов тонуса сосудов в норме и при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2008. – 41 с.
4. Клеточно-воспалительные механизмы и методы их оценки при активном/прогрессирующем гломерулонефрите / О.Н. Сигитова, Э.А. Гурьянова, А.Г. Щербакова, Г.М. Субаева // Каз.мед.ж. – 2004. – №2. – С. 106–110.
5. Окислительная модификация белков эритроцитов крови больных хронической болезнью почек до и после диализа / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Н.А. Танкибаева, Д.А. Клюев // Международный журнал экспериментального образования – 2010. – № 11. – С. 98.
6. Проницаемость мембран эритроцитов у больных с инфекционной патологией / О.И. Кулапина, В.Ф. Киричук, И.А. Утц и др. // Серия. Критические технологии. Мембраны. – 2005. – Т 1 (25). – С. 3–11.
7. An X., Mohandas N. Disorders of red cell membrane Br J Haematol. – 2008 May. – №141(3). – P. 367–75.

8. Dynamic of physical parameters of red blood in patients with chronic kidney disease arterial hypertension / D.A. Kluyev, L.E. Muravlyova, V.B. Molotov-Luchanskiy, I.R. Kulmagambetov // European Journal of Natural History. – 2009. – № 5. – С. 29–32.

9. Rate of nitric oxide scavenging by hemoglobin bound to haptoglobin / I. Azarov, X. He, A. Jeffers, S. Basu et al. // Nitric Oxide: Biology and Chemistry / Official Journal of the Nitric Oxide Society – 2008. – №18(4) . – P. 296–302.

10. Role of nitric oxide scavenging in vascular response to cell-free hemoglobin transfusion / K. Sampei, J.A. Ulatowski, Y. Asano, H. Kwansa et. al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – №289(3) . – P. 1191–1201.

Рецензенты:

Азизов И.С., д.м.н., проректор по научной работе Карагандинского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Караганда;

Койчубеков Б.К., д.б.н., зав. кафедрой медицинской биофизики и информатики Карагандинского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 27.07.2011.

УДК 616. 839. 1 – 053.32

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЦИТОВ ШЕЙНО-ГРУДНЫХ ГАНГЛИЕВ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**Олендарь Н.В., Шорманов С.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В.***ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,
Ярославль, e-mail: s_v_shormanov@rambler.ru*

Проведено комплексное морфометрическое, гистологическое и гистохимическое изучение шейно-грудных узлов симпатического нервного ствола доношенных и недоношенных новорожденных. Показана незавершенность эволюции и незрелость нейронов этих органов у недоношенных детей. В условиях гипоксии развиваются дистрофические, некробиотические и некротические изменения части нейронов звездчатых ганглиев. Подобные изменения чаще констатируются у недоношенных новорожденных, что, по-видимому, связано с меньшей устойчивостью их клеток к влиянию гипоксического фактора.

Ключевые слова: шейно-грудные симпатические узлы, недоношенные дети, морфология

COMPARATIVE MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF NEUROCYTES OF CERVICOTHORACIC GANGLIONS IN TERM AND PRETERM NEWBORN**Olendar N.V., Shormanov S.V., Dashichev K.V., Kulibina O.V.***Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: s_v_shormanov@rambler.ru*

Complex morphometric, histologic and histochemical assessment of cervicothoracic ganglions of the sympathetic trunk evaluated in term and preterm newborns. Incompleteness of evolution and neurocytes immaturity have been shown in preterm newborns. Dystrophic, necrobiotic and necrotic changes some neurocytes of stellate ganglions developed during hypoxia. Similar changes are more often ascertained in preterm newborns, that, apparently, is connected with smaller stability of their cells to influence of hypoxia.

Keywords: cervicothoracic sympathetic ganglions, preterm newborns, morphology

Важную роль в приспособительных реакциях организма новорожденного играет автономная нервная система (АНС). Участие различных ее компонентов в процессах постнатальной адаптации новорожденных неодинаково. Многие исследователи наибольшее значение в этом процессе придают симпатическому отделу [1, 5]. Последний в отличие от парасимпатического к моменту родов не заканчивает своего формирования, тем более это касается преждевременно родившихся детей. Особое место в функционировании симпатической нервной системы занимают шейно-грудные или звездчатые ганглии. Установлено, что симпатические ганглии не только промежуточные звенья на пути импульсов от центральной нервной системы к внутренним органам, но являются также низшими интегративными образованиями, имеющими связи со спинным мозгом, спинальными ганглиями и различными структурами продолговатого мозга [3]. Установлено наличие сенсорных связей симпатических ганглиев с нейронами внутриорганных ганглиев, что свидетельствует о возможности замыкания местных рефлекторных дуг на ганглионарном уровне [4]. Сведения о морфологическом исследовании шейно-грудных ганглиев у недоношенных новорожденных детей в литературе практически отсутствуют.

Цель исследования заключается в выяснении особенностей количественных и качественных параметров нейроцитов шейно-грудных ганглиев умерших недоношенных новорожденных детей с различной степенью зрелости.

Материал и методы исследования

Материалом для морфометрического исследования служили правые и левые шейно-грудные (звездчатые) ганглии (всего 46 ганглиев), полученных на аутопсии у 25 умерших недоношенных и доношенных новорожденных. В исследование включался материал, полученный от детей погибших главным образом от интранатальной гипоксии и родовой черепно-мозговой травмы, родившиеся при сроке гестации 24–40 недель и с массой тела 620–4000 г, умерших в возрасте 1–17 дней. В исследование не включались дети с тяжелой сопутствующей патологией. Умершие были распределены на две группы в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. В группу сравнения были включены умершие доношенные дети (табл. 1).

На аутопсии шейно-грудные (звездчатые) ганглии были подвергнуты гистологическому и морфометрическому анализу. Материал в течение двух недель фиксировали в 10%-м нейтральном формалине или жидкости Карнуа, проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали на санном микротоме и после депарафинирования окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим по Нислю и фукселином по Харту. Определение гликогена в цитоплазме нейронов осуществляли посредством ШИК-реакции (контроль с

амилазой). Для выявления ретикулинового каркаса исследуемых ганглиев и их сосудов препараты импрегнировали азотнокислым серебром по Футу. Кроме того, с целью оценки фибриллярного аппарата нейронов из фиксированного в формалине материала на криостате готовили срезы толщиной 15–20 мкм, которые импрегнировали азотнокислым серебром по Бильшовскому–Гросс. При описании структуры нейронов в исследуемом материале пользовались классификацией, разработанной Ю.М. Жаботинским [2] и Н.Е. Ярыгиным, В.Н. Ярыгиным [6]. При этом выделяли возрастные, дистрофические, регенеративные и гипертрофические изменения. Морфометрия нейроцитов симпатических ганглиев проводилась с помощью окулярмикрометра типа МОВ-1-15*. Компьютерный видеоанализ этих органов осуществляли посредством программно-технологического комплекса «Bio-scan» (Минск, Конако, 1994).

При этом определяли количественные параметры нервных клеток: численность (Σ), среднюю площадь (S) в мкм², периметр (P) в мкм, средний, минимальный и максимальный диаметр (D) в мкм, а также вытянутость (L) в усл. ед. Кроме того, регистрировались качественные характеристики нейронов звездчатых ганглиев: абсолютное и относительное (в%) число неизмененных клеток ($Spogm$), абсолютное и относительное (в%) количество поврежденных клеток (Cf), а также и абсолютную, и относительную (в%) численность погибших клеток (Cnf). При заборе материала для проведения морфологических исследований, изготовлении препаратов, окраске срезов, постановке гистохимических реакций соблюдали стандартные условия для всех объектов, что позволило сопоставлять данные, полученные при изучении симпатических ганглиев новорожденных с различными сроками гестации.

Таблица 1

Характеристика новорожденных детей

Группы новорожденных	Гестационный возраст, недели	Масса тела при рождении, г	Продолжительность жизни, дни	Количество детей	Количество исследованных ганглиев
1-я группа	24–32	620–1500	1–17	11	21
2-я группа	33–36	1600–2500	1–14	7	13
Группа сравнения	37–40	2600–4000	1–11	7	12

Цифровой материал обрабатывался стандартными методами вариационной статистики с помощью программы Statistica V.7 компании Stat Soft, 2001. Определялись средние величины исследуемых показателей (M), стандартные ошибки средней (m), уровни достоверности различий значений показателей между группами (p) по критерию Стьюдента и точным методом Фишера. При корреляционном анализе использовался критерий Пирсона. Различия и корреляционные связи считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что количество нейроцитов в правых и левых

ганглиях у недоношенных и доношенных детей не имели существенного различия; эти цифры у недоношенных детей (обеих групп суммарно, $M \pm m$) составили 29148 ± 3270 и 23516 ± 2000 , а у доношенных – 47438 ± 10542 и 49494 ± 10278 соответственно. В связи с отсутствием различия количественная и качественная характеристики правых и левых ганглиев в каждом случае объединялись. У недоношенных детей первой группы количество клеток в расчете на один ганглий существенно меньше, чем у доношенных, но размеры нейроцитов не имели значимого различия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели морфометрии нейроцитов шейно-грудных симпатических ганглиев, $M \pm m$

Показатели		Доношенные дети (группа сравнения)	Недоношенные дети	
			1-я группа	2-я группа
Общее количество нейроцитов в 1 ганглии		48580 ± 10161	$24185 \pm 2406^*$	30123 ± 4306
Периметр нейроцита, мкм		$25,1 \pm 0,9$	$29,0 \pm 1,9$	$25,3 \pm 0,999$
Диаметр нейроцита, мкм	Ср.	$7,2 \pm 0,25$	$7,8 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,2$
	Макс.	$9,6 \pm 0,3$	$10,7 \pm 0,8$	$9,7 \pm 0,3$
	Мин.	$6,1 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,2$
Вытянутость нейроцитов, усл. ед.		$1,6 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,03^*$	$1,5 \pm 0,01^{**}$
Интактные нейроциты	Абс	15271 ± 2919	$8232 \pm 1147^*$	$8917 \pm 1281^*$
	%	$38,4 \pm 3,9$	$33,5 \pm 2,3$	$28,1 \pm 2,3$
Измененные нейроциты	Абс	20282 ± 528	$10455 \pm 1445^*$	15074 ± 2846
	%	$37,5 \pm 4,07$	$42,5 \pm 2,7$	$47,5 \pm 2,9^*$
Погибшие нейроциты	Абс	10312 ± 2153	$5227 \pm 581^*$	$7927 \pm 922^+$
	%	$23,9 \pm 3,0$	$23,1 \pm 2,6$	$26,6 \pm 2,5$

Пр и м е ч а н и я : * – достоверность различий недоношенных с доношенными;

+ – достоверность различий между группами недоношенных.

Вытянутость клеток была относительно больше у недоношенных новорожденных первой группы и меньше – у новорожденных второй группы. Доля интактных, сохраненных нейроцитов у недоношенных новорожденных второй группы имела тенденцию к низким величинам (0,05 p 0,1), а доля измененных клеток у них была более высокой. Доля погибших клеток не имела существенного различия между группами новорожденных.

При корреляционном анализе у недоношенных новорожденных имела тенденция к положительной связи общего количества

клеток с гестационным возрастом (табл. 3). Периметры и диаметры нейроцитов имели положительную связь с постнатальным возрастом, а их вытянутость – отрицательную связь с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Доля измененных клеток имела тенденцию к положительной связи с гестационным возрастом, а доля погибших клеток напрямую коррелировала с постнатальным возрастом.

Структура нервных клеток звездчатых узлов у доношенных и недоношенных новорожденных весьма отличалась.

Таблица 3

Корреляционный анализ показателей морфометрии нейроцитов шейно-грудных симпатических ганглиев недоношенных детей

Показатели		Гестационный возраст	Масса тела при рождении	Постнатальный возраст
Общее количество нейроцитов в 1 ганглии	r	0,52	0,41	0,19
	p	0,06	0,15	0,51
Периметр нейроцитов	r	0,01	-0,01	0,67
	p	0,99	0,98	0,01
Диаметр нейроцитов	Средн.	r	0,14	0,13
		p	0,67	0,65
	Макс.	r	0,25	0,25
		p	0,39	0,39
	Мин.	r	0,09	0,09
		p	0,76	0,77
Вытянутость нейроцитов	r	-0,66	-0,65	-0,29
	p	0,01	0,01	0,31
Интактные нейроциты	Абс.	r	0,4	0,28
		p	0,16	0,34
	%	r	0,03	-0,05
		p	0,92	0,86
Измененные нейроциты	Абс.	r	0,44	0,37
		p	0,11	0,19
	%	r	0,08	0,11
		p	0,78	0,72
Погибшие нейроциты	Абс.	r	0,44	0,34
		p	0,12	0,23
	%	r	-0,04	-0,03
		p	0,88	0,91

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – значимости корреляции.

Гистологическое исследование показало, что величина нейронов доношенных младенцев более или менее одинакова. В группе недоношенных детей они существенно разнятся между собой. Значимым компонентом нейроцита является тигроид. У доношенных детей он представлен крупными глыбками. У недоношенных эта субстанция оказывается пылевидной. Нити нейрофибрилл у доношенных новорожденных имеют насыщенно черный цвет и образуют густую сеть, а у недоношенных они бледнее и распределены реже.

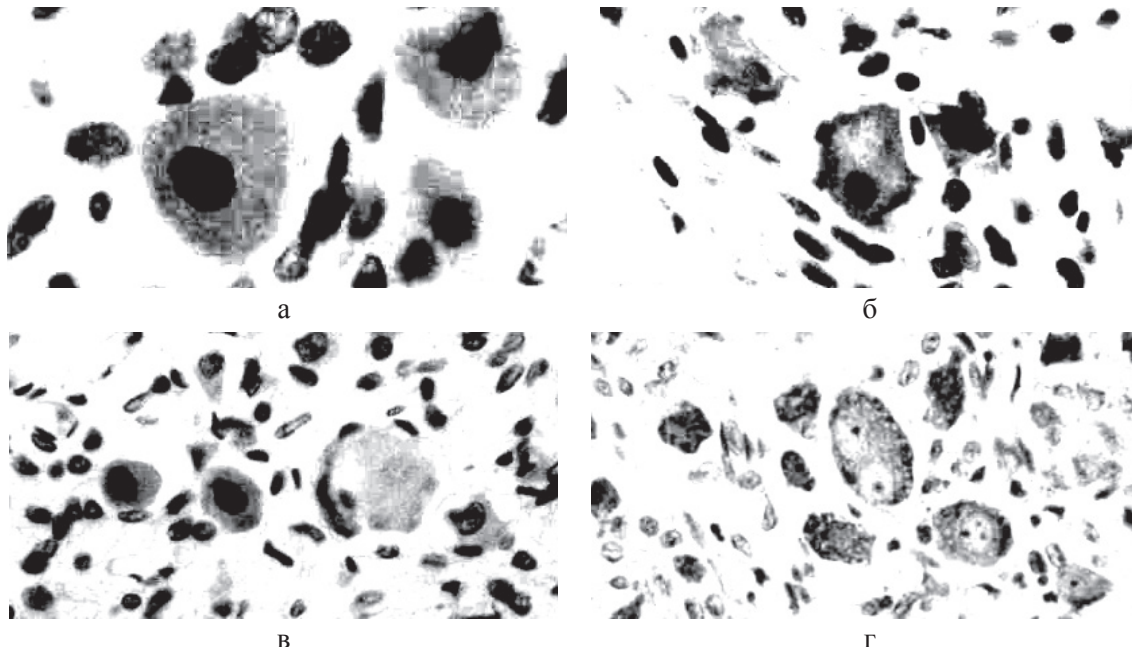
Важнейшим энергетическим материалом клеток является гликоген. Оказалось, что у недоношенных детей содержание его в цитоплазме нейроцитов заметно меньше, чем у доношенных.

Детальное морфологическое изучение нейронов симпатических ганглиев у двух групп исследуемых детей позволило обнаружить признаки повреждения этих клеток, связанные с воздействием гипоксического фактора.

Наиболее частым проявлением этого повреждения является развитие острого набу-

хания нервных клеток (рисунок а). Другим видом повреждения нейронов звездчатых узлов изученных групп новорожденных детей оказалась гидропическая дистрофия (рисунок б) с очаговой или диффузной вакуолизацией цитоплазмы этих клеток, растворением тигроида и уменьшением содержания гликогена. Судя по всему, этот процесс является

далеко зашедшей формой дистрофии, о чем свидетельствует состояние ядер клеток: в одних случаях они набухали и лизировались, в других – сморщивались и подвергались карioreксису. Описанная ядерная патология отражает различные пути развития некробиотических изменений нейронов, завершающихся их гибелью (рисунок в).



*Состояние нейроцитов шейно-грудных симпатических нервных узлов недоношенных детей:
а – острое набухание нервных клеток; б – гидропическая дистрофия;
в – некроз нейрона; г – двуядерный нейроцит. Окраски: а, в – гематоксилин-эозин;
б – ШИК-реакция; г – по Нисслю. Увеличение: а – 400, б, в, г – 200*

Наряду с патологическими изменениями нервных клеток звездчатых узлов симпатической цепочки у исследуемых групп новорожденных детей, мы постоянно обнаруживали адаптационные изменения. Последние выражались в появлении гипертрофированных нейронов с развитой тигроидной субстанцией, нейрофибрилярным аппаратом, а нередко двумя или даже тремя ядрами (рисунок г).

Таким образом, в симпатических ганглиях у недоношенных детей, по мере снижения их зрелости, падает количество нейроцитов и имеют место более выраженные дистрофические изменения в них. Одновременно у недоношенных новорожденных увеличиваются размеры нейронов. Доля погибших клеток во всех исследованных случаях практически одинакова, что указывает на общие закономерности адаптации симпатической нервной системы, включая, как нам кажется, явления апоптоза. На основании этих данных можно предположить, что значительное содержание измененных клеток у недоношенных детей отражает более высокую степень напряжения адаптационных процессов.

Список литературы

1. Андреев О.Г. Особенности состояния здоровья, прогнозирования его нарушений у детей, рождённых с массой тела менее 1500 граммов, на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2011. – 24 с.
2. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. – Л.: Медицина, 1965. – 323 с.
3. Маслюков П.М. Нейронная организация, проводящие пути и связи звездчатого ганглия кошки в постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ярославль, 2003. – 31 с.
4. Ноздрачев А.Д., Фатеев М.М. Звездчатый ганглий. Структура и функция. – СПб.: Наука, 2002. – 120 с.
5. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г.Г. Морфологические основы иннервации сердца. – М.: Наука, 1992. – 366 с.
6. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – М.: Медицина, 1973. – 190 с.

Рецензенты:

Левин В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических основ спорта ГОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им К.Д. Ушинского», г. Ярославль;

Маслюков П.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии с биофизикой ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», г. Ярославль.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.

УДК 616-091:616.516:616.311

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА****Оскольский Г.И., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.,
Загородний А.С., Щеглов А.В.***НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучены клиничко-морфологические особенности красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта типичной и эрозивно-язвенной форм заболевания. Показано, что при эрозивно-язвенной форме изменения микробиологического статуса полости рта характеризуются увеличением частоты выделения патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Представлены наиболее манифестные патоморфологические признаки красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (акантоз, паракератоз, гранулез, лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки, отек), имеющие важное диагностическое значение. Более выраженные морфологические изменения характерны для эрозивно-язвенной формы заболевания. Установлено, что применение индуктора интерферона в комплексной терапии красного плоского лишая способствует уменьшению выраженности патоморфологических изменений в слизистой оболочке полости рта.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, патоморфология, диагностика

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL LICHEN PLANUS**Oskolsky G.I., Zagorodnaya E.B., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M.,
Zagorodny A.C., Scheglov A.V.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Clinical-morphological features of oral lichen planus were studied depending on clinical forms of the disease namely typical and erosive-ulcerous forms. It is shown that in erosive-ulcerous form the changes of microbiological status of oral cavity are characterized by increased frequency of pathogenic and conditional-pathogenic microflora. The most manifested pathomorphological signs of oral lichen planus (acanthosis, parakeratosis, granulosis, lymphocyte infiltration of lamina propria, edema) having a great diagnostic value were presented. More expressed morphological changes were seen in erosive-ulcerous form of the disease. It is established, that the use of interferon inductor in the complex therapy of the oral lichen planus contributes to the reduction of the severity of pathomorphological changes in oral mucosa.

Keywords: lichen planus, oral mucosa, pathomorphology, diagnostics

В настоящее время этиология и патогенез красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) остаются малоизученными, а лечение заболевания представляет определенные трудности [2, 6, 7, 9]. Согласно данным последних публикаций отечественных и зарубежных авторов, КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные нейроэндокринные, иммунные, интоксикационные и метаболические процессы [3, 7, 9].

Клиническая картина и морфология КПЛ СОПР не достаточно изучены [1, 2, 4, 8]. Клинические проявления КПЛ СОПР, подтвержденные патогистологическими исследованиями, позволяют диагностировать данное заболевание. Сочетание ряда патогистологических признаков делают морфологическую картину процесса КПЛ СОПР довольно определенной: патологическое присутствие зернистого слоя, паракератоз, гиперкератоз, акантоз. В то же время результаты многих исследований свидетельствуют о многообразии морфологических изменений, развивающихся в СОПР

при КПЛ [2, 3, 5, 10]. В связи с изложенным представляется целесообразным более детальное изучение морфологической картины КПЛ СОПР, так как это позволит в дальнейшем оценить результаты и эффективность проводимого лечения.

Цель исследования: изучить патоморфологические особенности КПЛ СОПР при разных клинических формах заболевания.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое стоматологическое обследование 66 больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – $54,3 \pm 1,3$ лет), из них 18 мужчин и 48 женщин. Исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Обследование пациентов и использование полученных данных в научных исследованиях проводили после разрешения Локального комитета по медицинской этике.

Патоморфологическое исследование биоптатов очагов поражения слизистой оболочки щеки выполнено у 23 больных (10 мужчин и 13 женщин – 43,5 и 56,5% соответственно) КПЛ СОПР с типичной ($n = 12$) и эрозивно-язвенной ($n = 11$) клинически-

ми формами. Длительность заболевания составила в среднем $1,8 \pm 0,4$ года. Биоптаты исследовали до и после включения в комплексную терапию больных иммуномодулятора. В качестве иммуномодулятора пациентам дополнительно назначали «Неовир» (оксодигидроакридинилацетат натрия), относящийся к группе низкомолекулярных синтетических индукторов интерферона (Фармавит, С.-Петербург). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц, без воспалительных поражений СОПР: 8 (53,3%) мужчин и 7 (46,7%) женщин.

Исследовали биоптаты СОПР размерами $2,0 \times 2,0$ мм, взятые со слизистой оболочки щеки. У больных КПЛ иссечение фрагментов слизистой оболочки щеки производилось из очагов поражения вблизи границы здоровой ткани. Процедуру биопсии осуществляли под местной анестезией (2%-й раствор лидокаина). В качестве «здорового контроля» использовали биоптаты пациентов без патоморфологических признаков в СОПР.

Для патогистологического исследования ткань фиксировали в течение суток в 10%-м растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере pH 7,5. Парафиновые срезы, заключенные в гистовакс, окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса и по ван Гизону. Исследование и морфометрический анализ проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica QWin.

Статистическую обработку результатов осуществляли с вычислением среднего значения, ошибки среднего. Значимость различий определяли по критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными, если достигнутый уровень значимости (p) не превышал принятого критического уровня значимости, равного 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто КПЛ СОПР встречался у больных в возрасте 50–59 лет (51,5% случаев). Средний возраст пациентов с типичной формой заболевания составлял $50,1 \pm 1,4$ лет, эрозивно-язвенной формой – $58,8 \pm 1,5$ лет (на 8,7 лет превышал средний возраст больных с типичной формой). Количество женщин в группах исследования преобладало над количеством мужчин в 2,6 раза. Среди больных с типичной формой КПЛ СОПР женщин было в 3,5 раза больше, чем мужчин, а среди пациентов с эрозивно-язвенной формой – в 3,7 раза. Длительность заболевания составила от 3 мес. до 9 лет (в среднем $2,2 \pm 0,5$ года). Средняя длительность заболевания при эрозивно-язвенной форме ($3,0 \pm 0,9$ года) была в 2 раза выше, чем при типичной форме ($1,5 \pm 0,3$ года).

Среди факторов, провоцирующих начало или обострение заболевания, 21,2% больных отмечали стрессовые ситуации, 18,1% – пищевые раздражители, 16,6% – протезирование съемными и несъемными конструкциями, 12,1% – механическую травму, 6,1% – аллергические состояния,

4,5% – прием лекарственных препаратов. У 7,5% пациентов КПЛ СОПР развивался вскоре после инфекционных заболеваний, а 13,6% больных не смогли указать ни на один из провоцирующих факторов. У 87,8% больных КПЛ СОПР сочетался с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и в 63,6% случаев – с функциональными нарушениями нервной системы.

Наиболее часто КПЛ локализовался на слизистой оболочке щек – 87,8% больных; у 36,3 и 28,7% больных отмечали локализацию соответственно в ретромолярном пространстве и на слизистой оболочке спинки и боковых поверхностей языка. Слизистая оболочка твердого и мягкого неба, губ и дно полости рта поражались значительно реже (соответственно в 7,5; 10,6 и 4,5% случаев).

У всех обследованных больных КПЛ СОПР выявлены изменения в составе микрофлоры полости рта. Анализ результатов исследования показал, что отклонения в составе и свойствах микрофлоры были разными у больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОПР. Наиболее выраженные изменения микрофлоры полости рта отмечены у больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР. Так, при типичной форме изменения микрофлоры полости рта в большинстве случаев (81,2%) диагностированы как дисбиотический сдвиг и дисбактериоз I–II степени в отличие от эрозивно-язвенной формы заболевания, при которой в 79,4% случаев выявлен дисбактериоз III–IV степени. Кандидозная инфекция выявлена у всех больных с дисбактериозами слизистой оболочки полости рта, что соответствовало дисбиотическому сдвигу и I–II, III и IV степени дисбактериоза. При дисбиотическом сдвиге клинических проявлений кандидоза не наблюдалось.

Структурные изменения слизистой оболочки щеки у больных КПЛ СОПР зависели от формы воспалительного процесса (типичной или эрозивно-язвенной) и были наиболее выраженными при эрозивно-язвенной форме заболевания. Наиболее частыми патоморфологическими признаками в исследуемом материале больных КПЛ СОПР были утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки щеки за счет пролиферации базальных и шиповидных клеток (акантоз), иногда акантоз с типичным для КПЛ заострением эпителиальных межсосочковых отростков книзу (симптом пилы), чрезмерное увеличение поверхностного слоя (гиперкератоз) с участками сохранения ядер в поверхностных клетках шиповидного слоя (паракератоз). Выявлялось также утолщение зернистого слоя (гранулез). В сосочковом слое СОПР наблюдался

диффузный полосовидный лимфоидный инфильтрат.

В некоторых случаях граница между эпителием и субэпителиальным слоем была «размытой» клетками инфильтрата. Ороговение слизистой оболочки в зоне папул выявлялось у 78% больных КПЛ СОПР. В основном у этих больных гипер- и паракератоз сочетались с явлениями акантоза. Количество клеток в шиповатом и базальном слоях эпителия, а также количество слоев клеток были увеличенными. До лечения паракератоз в той или иной степени отмечался у 29% больных. При этом зернистый слой не был выраженным. Эти признаки можно рассматривать как нарушение процессов дифференцировки эпителиоцитов.

В биоптатах СОПР большинства больных до лечения отмечалось наличие воспалительноклеточной инфильтрации. Клеточный инфильтрат локализовался в основном вокруг сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно венул и капилляров). Реже инфильтрат располагался вне связи с сосудами. Инфильтрат был представлен в основном лимфоцитами с примесью небольшого числа макрофагов и единичными гранулоцитами (в основном нейтрофилами); встречались единичные эозинофилы. Воспалительно-клеточный инфильтрат располагался преимущественно в верхней части собственной пластинки. У 11% больных интенсивность клеточной инфильтрации мы расценили как выраженную, в преобладающем числе она была умеренной, в 23% случаев она практически отсутствовала. Сочетание патогистологических признаков, описанных выше, отмечалось у подавляющего большинства больных.

Типичной форме КПЛ СОПР соответствовали классические морфологические признаки заболевания: акантоз, гиперкератоз, паракератоз, гранулез, размытие границ базального слоя инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов. При эрозивно-язвенной форме КПЛ СОПР гистологическая картина характеризовалась такими же изменениями, как и при типичной форме, за исключением резко выраженного отека, расширений сосудов стромы; регистрировались дефекты эпителия. Шиповатый и базальный слои эпителия были утолщенными за счет активации пролиферативных процессов, отростки эпителия при этом удлиннялись.

Комплексная терапия больных КПЛ СОПР с применением противовоспалительного иммуномодулирующего препарата «Неовир» оказала положительное влияние на клинико-лабораторные показатели. В динамике и на момент окончания лечения

происходило более быстрое по сравнению с группой больных, не получавших препарат, сокращение площади папулезных элементов, размеров эрозий, отека, гиперемии в очаге поражения, купирование болевого синдрома и жжения в СОПР, отмечалась более длительная клиническая ремиссия.

При включении в комплексную терапию иммуномодулятора «Неовир», обладающего противогрибковой и антибактериальной активностью, происходила нормализация микробиоценоза у всех пациентов с типичной формой КПЛ СОПР и у большинства пациентов с эрозивно-язвенной формой.

В результате комплексной терапии с использованием «Неовира» при сочетании с противогрибковыми препаратами у пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ наблюдалась тенденция к нормализации микробной флоры полости рта соответственно к 14–18 и 28–30 дню. При проведении традиционной терапии тенденция к улучшению микрофлоры у больных с типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ отмечалась только после повторного курса лечения.

Сравнительное исследование биоптатов СОПР у одних и тех же больных, взятых до и после традиционной терапии с использованием иммуномодулятора, выявило положительную динамику морфологических изменений. Это, прежде всего, касалось количества и размеров инфильтратов в собственной пластинке. Инфильтрация сохранялась в основном вокруг мелких сосудов. Явления акантоза, гипер- и паракератоза также подверглись существенной регрессии. На фоне иммуномодулирующей терапии индекс пролиферации (по экспрессии Ki-67) значительно снижался и составлял $22,1 \pm 1,1\%$, что было в 2 раза ниже, чем до лечения ($45,0 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$) и незначительно отличалось от контрольных значений ($15,5 \pm 0,4\%$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая терапия с применением индуктора интерферона оказывает существенное влияние, прежде всего, на пролиферативную активность эпителиоцитов СОПР.

На фоне лечения традиционными методами без применения иммуномодулятора мы не наблюдали уменьшения выраженности гиперкератоза и паракератоза, сохранялась зернистость цитоплазмы клеток в верхних отделах шиповидного слоя эпителия, а также выраженная лимфоцитарная инфильтрация в субэпителиальной зоне.

Заключение

У больных с КПЛ СОПР развиваются выраженные морфологические изменения

эпителии в очагах поражения слизистой оболочки щеки, свидетельствующие о нарушениях процессов ороговения: утолщение эпителиального слоя за счет пролиферации базальных и шиповидных клеток, иногда с заострением эпителиальных межсосочковых отростков книзу; чрезмерное увеличение поверхностного слоя с участками сохранения ядер в поверхностных клетках (паракератоз); патологическое присутствие клеток зернистого слоя (гранулез); выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки щеки. Выраженность патоморфологических изменений эпителии в очагах поражения слизистой оболочки щеки больных КПЛ зависит от клинической формы заболевания: при эрозивно-язвенной форме она выше, чем при типичной.

Применение иммуномодулятора (индуктора интерферона) в комплексной терапии больных КПЛ СОПР приводит к отчетливому уменьшению выраженности морфологических признаков повреждения СОПР и снижению пролиферативной активности эпителиоцитов в пораженных участках.

Список литературы

1. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая с применением солкосерила / А.Г. Барабаш, Г.М. Цветкова, Т.Б. Прокаева, З.М. Гетлинг // Стоматология. – 1998. – № 3. – С. 31–33.
2. Бутов Ю.С., Фролов А.А., Смольяникова В.Т. Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая в процессе лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 11–18.
3. Иванова Е.В., Рабинович И.М., Тупицын Н.Н. Иммуноморфологическая характеристика плоского лишая слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2003. – № 5. – С. 23–27.
4. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением солкосерила / З.М. Гетлинг, Т.Б. Прокаева, А.Г. Барабаш, Г.М. Цветкова // Стоматология. – 1998. – № 3. – С. 31–33.
5. Петрова Л.В., Брагина Е.Е. Ультраструктурное изучение инфильтративной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 31–34.
6. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая / В.И. Прохоренков, И.Н. Большаков, С.В. Кунгуров, А.С. Солнцев // Сибирское медицинское обозрение. – 2003. – № 1. – С. 59–64.
7. Anuradha C.H., Reddy B.V., Nandan S.R., Kumar S.R. Oral lichen planus // Rev. NY State Dent J. – 2008. – Vol. 74, № 4. – P. 66–68.
8. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer / Y. Liu, D.V. Messadi, H. Wu, S. Hu // Med. Hypotheses. – 2010. – Vol. 75, № 6. – P. 492–494.
9. Scully C., Eisen D., Carrozzo M. Management of oral lichen planus // Am. J. Clin. Dermatol. – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 287–306.
10. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus / Y. Taniguchi, T. Nagao, H. Maeda et al. // Cell Prolif. – 2002. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 103–109.

Рецензенты:

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии и зам. директора по научной работе Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.

удк 616-089.5; 615.47:616-072.7+ 612.014.465

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИСПЕКТРАЛЬНОГО ИНДЕКСА

Патрушев А.Ю., Морозов В.В., Степанов А.В.

Отдел Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

В статье приведен собственный опыт использования анестезиологического мониторинга биспектрального индекса при лапароскопических вмешательствах хирургического и гинекологического профиля. Выполнен анализ историй болезни 74 пациентов, оперированных в том числе с использованием хирургических технологий NOTES и SILS. На основании исследования показателей биспектрального индекса на различных этапах операции была проведена дополнительная оценка адекватности низкотоковой анестезии севофлураном. Приведены убедительные доказательства того, что использование BIS-мониторирования при проведении анестезиологического пособия является высокоинформативным методом регистрации уровня седации пациента. Собственные данные подтверждают, что показатели биспектрального индекса могут использоваться для комплексной оценки адекватности проводимого анестезиологического пособия и стандартизации ведения основных этапов наркоза. Данный способ оценки глубины наркоза дает возможность оценить влияние на мозг неблагоприятных факторов и эффективность проводимых мероприятий, а также создать документальные доказательства функционального состояния ЦНС во время анестезии.

Ключевые слова: низкотоковая анестезия, биспектральный индекс, лапароскопические операции

THE EVALUATION OF THE ADEQUACY OF ANESTHESIA DURING LAPAROSCOPIC OPERATION USING BISPECTRAL INDEX

Patrushev A.Y., Morozov V.V., Stepanov A.V.

New medical technology department of the Institute of chemical biology and fundamental medicine SB RAS, Novosibirsk, e-mail: doctor.morozov@mail.ru

The paper presents a personal experience of the anesthesia monitoring Bispectral index during laparoscopic procedures and gynecologic surgery. The analysis of case histories of 74 patients operated on, including with the use of surgical techniques NOTES and SILS. Based on research performance Bispectral index at different stages of the operation was carried out further assessment of the adequacy of low-flow sevoflurane anesthesia. We present evidence that the use of BIS-monitoring during anesthesia is a highly informative method for recording the patient's level of sedation. Own data suggest that the rate of Bispectral Index can be used for a comprehensive assessment of the adequacy of anesthesia and ongoing standardization of the main stages of anesthesia. This method of assessing depth of anesthesia makes it possible to estimate the effect on the brain of unfavorable factors and the effectiveness of interventions, as well as a documentary proof of the functional state of central nervous system during anesthesia.

Keywords: low-flow anesthesia, bispectral index, laparoscopic operations

Общепринятая методика оценки состояния больного во время наркоза основана на изучении параметров центральной и периферической гемодинамики. Однако многочисленные исследования, как за рубежом, так и у нас в стране, показали, что проблема гарантированного отсутствия сознания во время операции, далека от разрешения. Состояния неоправданно поверхностной анестезии, когда возможно развитие интранаркозного пробуждения, продолжают пугающе регулярно регистрироваться, несмотря на авансы, которые предлагают новые анестетики и методики мониторинга. Анализ проблемы безопасности больных показывает, что почти половина анестезиологических смертей могла бы быть потенциально предотвращена с помощью широкого использования приборов слежения за жизненно-важными функциями организма [1, 3].

Одним из последних направлений эндоскопической хирургии являются опера-

тивные вмешательства на органах брюшной полости с использованием гибких эндоскопов и гибкого эндоскопического инструментария (NOTES) и технологии «однопортового» доступа в брюшную полость (SILS). NOTES- и SILS- операции позволяют снизить травматичность вмешательства путем уменьшения числа проколов передней брюшной стенки, а также добиться желаемого косметического эффекта. Но надо отметить и ряд проблем, связанных с их применением. Технические возможности гибких эндоскопов не позволяют свободно действовать ими в зоне оперативного вмешательства, ограничивают хирурга в количестве манипуляторов. Это, в свою очередь, откладывает отпечаток на продолжительности операции и требует своевременно поставить вопрос об адекватности и безопасности анестезии в данных условиях.

Такой подход усложняет мониторинг глубины анестезии, так как будучи зависи-

мым от различных условий, уровень анестезии будет ступенчато изменяться.

Методы интраоперационного мониторинга могут классифицироваться по наблюдаемым параметрам:

1. *Биохимический мониторинг.*

- Изучение уровня в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF β), оценка показателей антипротеазной системы, катехоламинов (норадреналина, дофамина). Эти соединения участвуют в процессах трансдукции. Циркуляция медиаторов в крови активирует пусковые механизмы заинтересованных органов при повреждении. Медиаторы усиливают афферентную ноцицептивную трансмиссию, вызывают и потенцируют гормональную секрецию гипоталамуса.

- Оценка гормонального фона (гормонов стресса). В гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе – кортикотропин-рилизинг-гормон, АКТГ, гормон роста, кортизол, альдостерон; в симпато-адрено-медуллярной системе – норадреналин, адреналин, лей- и мет-энкефалины, производные проэнкефалина А.

2. *Клинические признаки.* Артур Гведел в 1937 г. описал признаки анестезии, разделенные на стадии и уровни при спонтанном дыхании под общей анестезией эфиром, которые являются классическими и используются по сей день.

3. *Балльная оценка по клиническим признакам.* В системе оценки глубины анестезии учитываются частота сердечных сокращений, артериальное давление, наличие или отсутствие потливости или слезотечения; чем больше цифра баллов, тем более облегченной считается анестезия.

4. *Популяционные параметры.* Для контроля уровня анестезии используются уровень минимальной альвеолярной концентрации (МАК) анестетика и минимальная скорость инфузии (МСИ) – это эквивалент МАК для внутривенных анестетиков. Сила действия ингаляционных анестетиков традиционно определяется минимальной альвеолярной концентрацией (МАК), и, хотя развитие анестезии скорее связано с парциальным давлением в мозге, термин МАК получил широкое признание как индекс анестетической силы.

5. *Аппаратный мониторинг.*

- неинвазивные параметры мониторинга (Гарвардский стандарт). Обязательное применение данного стандарта мониторинга сказалось на безопасности больных во время анестезии и операции. До его применения (1976–1985 гг.) анестезиологическая летальность составляла 1 случай на

75700 больных, а после его внедрения за следующие 5 лет с обязательным стандартом мониторинга составила 1:392000;

- анализ сердечного ритма, импедансометрия, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электромиограмма спонтанной активности мышц, вызванные соматосенсорные, слуховые и зрительные потенциалы.

Несмотря на широкие исследования в оценке ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма, до сих пор не существует общепринятой методики ее точной оценки. Перечисленные способы регистрации объективных характеристик, отражающих состояние этих систем в большей степени, доступны специализированным учреждениям, интересующимся фундаментальными изысканиями в области патофизиологии боли. Тем не менее проводимые исследования в области анестезиологии учитывают максимально доступное число цифровых значений, объективизирующих ноцицептивные восприятия интраоперационной боли.

В середине 90-х годов на рынке медицинского оборудования появились первые мониторы ЭЭГ фирмы Aspect Medical System, Inc (США) с новой функцией расчета биспектрального индекса (Bispectral Index, BIS). Предлагаемый параметр является экспертным заключением, которое в числовой форме отражает степень седации ЦНС, независимо от того, каким образом она индуцирована, естественным сном или медикаментозно, и во втором случае отражает функциональное состояние, а не концентрацию препарата в крови. По данным разработчиков, величина BIS отражает конкретно степень гипнотического эффекта анестетика, а не его антиноцицептивный эффект [2, 4].

Цель исследования: оценить адекватность низкотоковой анестезии севофлураном при лапароскопических операциях путем анализа показателей биспектрального индекса на различных этапах хирургического и гинекологического профиля и операций, выполненных по технологиям NOTES и SILS.

Материал и методы исследования

Регистрация биспектрального индекса проводилась у 74 пациентов мужского (21%) и женского (79%) пола при выполнении стандартных лапароскопических вмешательств (58 операций) и при осуществлении видеоэндоскопических операций с использованием технологии N.O.T.E.S. (7 операций) и S.I.L.S. (9 хирургических вмешательств). Средний возраст пациентов составил 49,2 года (от 22 до 76 лет). Преобладающей формой сопутствующей патологии являлась артериальная гипертензия – 45,6% наблюдений, ишемическая болезнь сердца – 15,7% случаев, хронические бронхиты – 12,3% пациентов, сахарный диа-

бет – 7,0% в группах исследования, нарушения ритма сердца выявлены у 8,8% больных, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии зарегистрирована в 14% наблюдений.

Интраоперационный мониторинг включал в себя неинвазивное определение артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрию, оценку минутной вентиляции легких, дыхательного объема, определение пикового давления на вдохе, минимального давления на выдохе, электрокардиографию, измерение концентрации кислорода в дыхательной смеси, концентрации севофлурана на вдохе и выдохе, концентрации углекислого газа на вдохе и выдохе.

Анестезиологическое пособие проводилось однотипно: непосредственно перед операцией внутривенно вводились – атропин в дозе 0,05–0,08 мг/кг, димедрол – 10 мг, промедол 20 мг. Индукция осуществлялась 1%-м раствором пропофола – 2,0–2,6 мг/кг. Миоплегия осуществлялась раствором атракурия. Основная анестезия: севофлюран 1,5–3,2 об% в потоке газовой смеси 2 л/мин. Анальгетический компонент обеспечивался дробным введением фентанила в средней дозе 2,05 мкг/кг/ч (1,6–2,5 мкг/кг/ч). Регистрация биспектрального индекса проводилась на всех этапах оперативного вмешательства: от момента поступления пациента в операционную до перевода в профильное отделение.

Использовался монитор А – 2000 XP производства компании Aspect Medical System Inc., США (рис. 1).

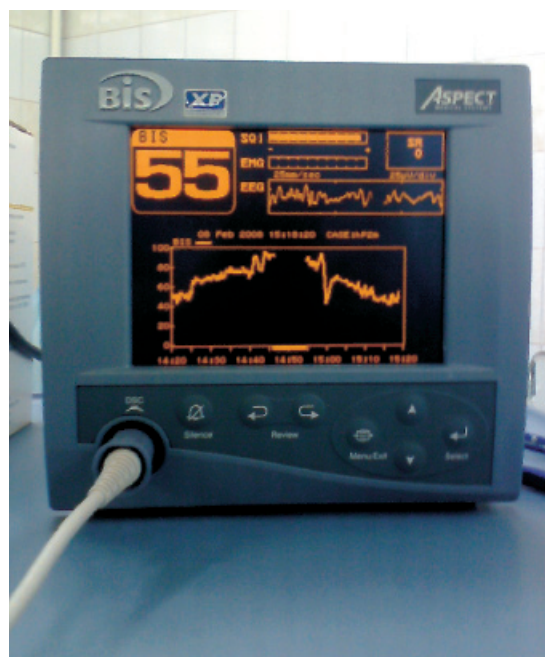


Рис. 1. Монитор для регистрации биспектрального индекса А-2000 XP. Общий вид

Крепление датчика производилось согласно рекомендациям фирмы-производителя (рис. 2).

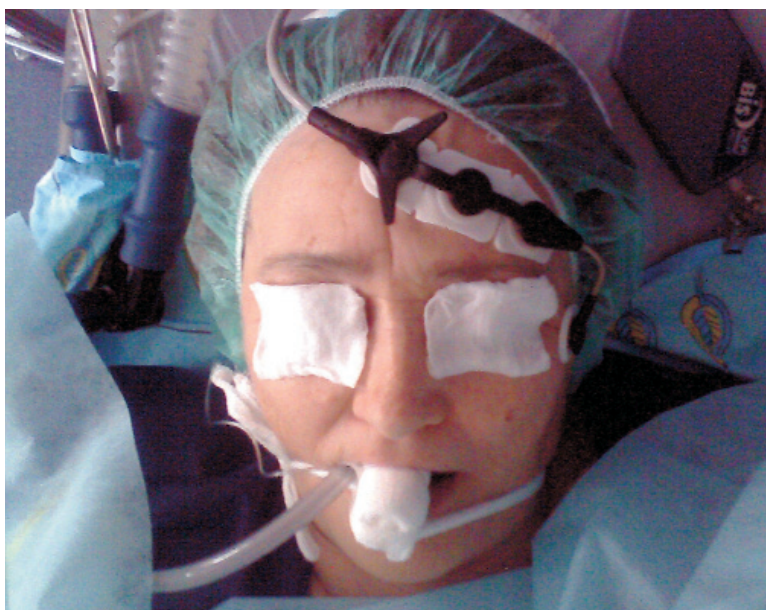


Рис. 2. Расположение датчиков на пациенте при BIS-мониторировании

Результаты исследований и их обсуждение

Используя значения биспектрального индекса, полученные в ходе исследования, можно представить основные тактические моменты при проведении анестезиологического пособия. При проведении премедикации на операционном столе по указанной методике отмечается максимальное снижение BIS до 91%, средние значения – 95%. Для того, чтобы индекс не превысил значе-

ние 60% после интубации трахеи, индукцию в анестезию следует проводить исходя из целевых значений BIS, не превышающих 45%. Основные этапы оперативного вмешательства проводились при показателе BIS – 33–60%, что является оптимальным для безопасности пациента во время общей анестезии и характеризуется стабильными показателями центральной гемодинамики. Эти данные подтверждаются исследованиями

отечественных авторов [2]. Перевод на спонтанное дыхание с последующей экстубацией проводился на уровне BIS, равного не менее 78%, что обеспечивало адекватное восстановление спонтанного дыхания и должного уровня сатурации крови. Перевод пациента в общее отделение осуществлялся при значениях 90% и выше, что исключает возможность респираторной депрессии дыхания в ближайшем послеоперационном периоде.

Проведенный статистический анализ выявил достоверную положительную коррелятивную связь между гемодинамическими параметрами (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление), оцениваемыми неинвазивно и степенью электрической активности головного мозга, оцениваемой по показателям BIS (табл. 1).

Таблица 1

Оценка корреляционных связей показателей гемодинамики и биспектрального индекса во время операции

Оцениваемые ряды	Коэффициент Пирсона	P	Коэффициент Спирмена	P
BIS/ЧСС	0,390	0,068	0,472	0,032
BIS/АДсист	0,545	0,015	0,577	0,01
BIS/АДдиаст	0,592	0,008	0,671	0,002

Выводы

Использование BIS-мониторирования при проведении анестезиологического пособия является высокоинформативным методом регистрации уровня седации пациента.

Показатели биспектрального индекса могут использоваться для комплексной оценки адекватности проводимого анестезиологического пособия и стандартизации ведения основных этапов наркоза.

Данный способ оценки глубины наркоза дает возможность оценить влияние на мозг неблагоприятных факторов и эффективность проводимых мероприятий, а также создать документальные доказательства функционального состояния ЦНС во время анестезии.

Список литературы

1. Бунятян А.А., Флеров Е.В., Саблин И., Бройтман О. // Альманах анестезиологии и реаниматологии. – 2001. – №1. – С. 24.

2. Byspectral index (BIS) – новая идеология в решении старой проблемы / В.Л. Виноградов, В.В. Лихванцев, В.В. Субботин и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 1. – С. 49–53.

3. Молчанов И.В. // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №3. – С. 8–10.

4. Johansen J., Sigl J. Bispectral Index (BIS) Monitoring: Cost Analysis and Anesthetic Outcome // Anesthesiology. – 1997. – №87 (3A). – P. A434.

Рецензенты:

Нимаев В.В., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск;

Смагин А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории лимфодетоксикации Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМЕ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 27.09.2011.

УДК 611.31-018 (071)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СД ПАТОЛОГИЕЙ НА ОСНОВЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

Первов Ю.Ю., Рева И.В., Игнатъев С.В., Погорелов В.В., Разумов П.В.,
Игнатенко К.А., Голенкова Н.А., Ямомото Т., Нишикура К., Рева Г.В.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: vgm.ru.

Проведён анализ пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки протезного ложа десны у стоматологических пациентов без сопутствующей патологии и на фоне сахарного диабета. Установлены количественные характеристики клеток иммунофагоцитарного звена у больных сахарным диабетом и без патологии. Установлено, что иммуномодулирующие препараты оказывают положительное влияние на показатели пролиферативной активности и состояние локального иммунного гомеостаза во всех возрастных группах обследованных пациентов.

Ключевые слова: локальный иммунный гомеостаз, иммунофагоциты, эпителиальный барьер, диабет

THE RESULTS OF IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR STOMATOLOGICAL PATIENTS WITH INSULAR DIABETES ON BASIS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF LOCAL IMMUNE HOMEOSTASIS

Pervov J.J., Reva I.V., Ignatjev S.V., Pogoreliy V.V., Razumov P.V., Ignatenko K.A.,
Golenkova N.A., Yamomoto T., Nishikura K., Reva G.V.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: vgm.ru

The goal was to determine morphological criteria for successful treatment and prosthetics results prediction in elderly patients with diabetes. According to Ki67 gene level proliferating activity of prosthetic bed epithelium was reliably different in men and women with diabetes type I. More than that there was dependence between proliferating activity of prosthetic bed epithelium and insular diabetes duration. Minimal index of proliferating activity occurred in patients with diabetes older 45 and using dentures more than 10 years. Maximal index of proliferating activity was in patients with diabetes younger 30 and using dentures for 4-5 years. All received data were combined in tables. In addition comparative analysis of proliferating activity at basal and spinous layer of prosthetic bed mucous membrane epithelium in different age groups of patients with and without insular diabetes and using different types and chemical composition dentures was held.

Keywords: local immune homeostasis, immune-phagocytes, epithelial barrier, diabetes

Одно из ведущих мест стоматологической науки и практики занимает изучение этиологии, патогенеза и обоснование методов ортопедического лечения заболеваний пародонта. При этом большинство работ ориентированы на изучение причин и механизмов развития этой патологии у пациентов, неотягощенных соматическими заболеваниями [5, 2]. Значительно меньше изучены особенности течения заболеваний пародонта на фоне общих соматических заболеваний, в том числе таких распространенных, как заболевания печени, почек, эндокринопатии и другие болезни обмена веществ [3, 11]. Особую группу пациентов составляют больные с сопутствующей СД патологией [4, 7]. Осложнения, возникающие после протезирования в группе с СД патологией, связанные с изменениями иммунного статуса общего и локального [4], микробная контаминация, осложняющая лечение таких больных [14, 15], отсутствие исчерпывающих данных о патогенетически обоснованном алгоритме ведения этой группы пациентов [1, 6], свидетельствуют

о высокой актуальности исследований, ведущихся в данном направлении. Также факт отсутствия данных о морфологических критериях, сочетающихся с клинической картиной состояния слизистой оболочки в группе с СД патологией, диктует необходимость поиска разработки морфологических критериев для успешного лечения данной группы больных [10, 12]. В доступной литературе отсутствуют данные о коррелятивной зависимости структурных показателей от возраста, давности заболевания, сроков протезирования и решения вопроса эффективности лечения СД больных [16, 19, 22]. Протезы, изготовленные по общепринятым методикам, без учета состояния слизистой оболочки протезного ложа у стоматологических больных разных возрастных групп, требуют многочисленных коррекций, после которых приходят в негодность [9], поэтому назрела необходимость решения этих вопросов. В последние годы значительно расширился арсенал средств, используемых для местного лечения изменений протезного ложа, но, тем не

менее, результаты терапии этих патологических процессов не всегда удовлетворительные [8, 17].

Выбор ликопада в качестве препарата – иммуномодулятора определялся его разнонаправленным действием на иммунологические показатели. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП) представляет собой синтетический вариант основного повторяющегося фрагмента стенки практически всех известных бактерий. Иммуотропный эффект препарата реализуется через действие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Миелопид представляет собой смесь миелопептидов (МП), экстрагируемых из костного мозга, у 6 из которых установлена аминокислотная последовательность и изучены основные биологические эффекты. МП действуют на определенные субпопуляции Т-лимфоцитов (МП-1), стимулирует Т-хелперы, МП-2 влияют на экспрессию антигенов CD3 и CD4 на поверхности лимфоцитов [13]. Препарат оказывает быстрое иммуотропное действие за счет инъекционной формы. Ликопид назначали по 1 мг 3 раза в день сублингвально за 1 ч до еды в течение 10 дней. После окончания курса лечения ликопидом после 10-дневного перерыва назначали второй курс ликопида по 1 мл 1 раз в день сублингвально в течение 10 дней. Критериями в выборе схемы лечения являлись:

- 1) степень тяжести воспалительного процесса в СОПР;
- 2) выраженность местной воспалительной реакции;
- 3) течение (острое или хроническое) и давность заболевания. Иммунологический контроль осуществляли до и после лечения.

Целью исследования явилось установление морфологических критериев для успешного лечения и прогнозирования исхода протезирования в группе пожилых пациентов с сопутствующей СД патологией.

В работе решались задачи разработки алгоритма повышения регенераторного потенциала структур слизистой оболочки с помощью применения иммуномодулирующих препаратов в условиях СД патологии в старших возрастных группах пациентов.

1. Изучить пролиферативную активность эпителия протезного ложа десны.
2. Изучить иммуно-фагоцитарное факторное звено слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа.

Материалы и методы исследования

Изучен материал слизистых оболочек в группе больных, нуждающихся в протезировании в I и II группе зрелости, группе пожилых, старых людей

и долгожителей в соответствии с классификацией Европейского регионального бюро ВОЗ (2005 г.) в количестве 137 человек. Материал взят строго по медицинским показаниям во время хирургических мероприятий при удалении зубов с согласия больных. Распределение материала отражено в табл. 1, 2, 3. Морфологические методы исследования включали классические гистологические окрашивания срезов гематоксилин-эозином, иммуногистохимические методы на выявление гена Ki67, иммуноцитов CD68- антиген представляющие клетки Лангерганса, CD163- активированные моноциты-макрофаги, CD204- тучные клетки по общепринятым протоколам исследования фирмы DAKO [20]. Пролиферативная активность эпителия находится в прямой коррелятивной зависимости от уровня эстрогенов в крови, показатели которого у женщин выше в связи с особенностями и продолжительностью климактерического периода [21], поэтому забор материала производили в одно и то же время суток у мужчин и женщин, а также с учётом суточных и месячных циркадных ритмов.

Результаты исследования и их обсуждение

При сахарном диабете типа I с помощью метода выявления гена белка Ki67, свидетельствующего о необратимом вступлении клетки в митотическое деление [18], получены результаты, достоверно отличающиеся у женщин и мужчин по пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа ($p < 0,01$). В первой возрастной группе, подгруппе «а» у мужчин МИ в базальном слое эпителия равен $5,4 \pm 0,21$, у женщин – $6,8 \pm 0,2$, средний – $6,1 \pm 0,12$. В шиповатом слое эпителия слизистой оболочки десны на каждые 100 клеток приходится $4,2 \pm 0,12$ клетки, находящихся в состоянии деления у мужчин, и $5,9 \pm 0,22$ клеток у женщин (средний – $5,1 \pm 0,17$). В подгруппе «б» в базальном слое МИ у мужчин равен $6,0 \pm 0,01$, у женщин $7,9 \pm 0,34$ и средний $6,9 \pm 0,17$. В шиповатом слое эпителия в данной подгруппе первой возрастной группы МИ у мужчин равен $4,8 \pm 0,26$, у женщин – $6,1 \pm 0,02$ и средний – $5,5 \pm 0,14$. Также нами установлена зависимость пролиферативной активности эпителия протезного ложа десны в связи с давностью заболевания сахарным диабетом. При длительности заболевания сахарным диабетом от 5 до 7 лет в возрасте до 30 лет (подгруппа «с» первой возрастной группы) МИ в базальном слое у мужчин определен как $5,2 \pm 0,12$, в шиповатом слое – $5,2 \pm 0,21$. В первой возрастной группе подгруппы «д» МИ в базальном слое эпителия у женщин равен $7,4 \pm 0,24$, в шиповатом же слое – $5,8 \pm 0,02$.

Во второй возрастной группе, у лиц с длительностью заболевания от 1 до 3 лет, митотический индекс в базальном слое эпителия слизистой оболочки десны протезно-

го ложа у женщин был равен $8,5 \pm 0,22$, в шиповатом слое – $3,8 \pm 0,32$. В подгруппах «б» и «с» второй группы, в базальном слое эпителия, МИ у мужчин был определен как $7,2 \pm 0,15$ и $7,2 \pm 0,11$ соответственно, в шиповатом слое – $3,6 \pm 0,14$ и $3,8 \pm 0,06$ соответственно. В подгруппе «д» второй группы МИ в базальном слое у мужчин равен $6,2 \pm 0,06$, у женщин – $7,1 \pm 0,04$, средний – $6,7 \pm 0,05$. В шиповатом слое эпителия у

мужчин МИ равен $3,2 \pm 0,12$, у женщин – $3,9 \pm 0,42$, средний $3,6 \pm 0,26$.

В третьей возрастной группе подгруппы «д» МИ в шиповатом слое эпителия у мужчин равен $2,0 \pm 0,01$, у женщин – $2,4 \pm 0,06$, средний $2,2 \pm 0,03$. В базальном слое эпителия МИ определен у мужчин в пределах $4,2 \pm 0,02$, у женщин – $5,1 \pm 0,14$, средний – $4,7 \pm 0,06$. Все приведенные данные отражены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели клеточной пролиферации у больных сахарным диабетом типа I
в зависимости от длительности заболевания

Возраст пациентов	Длительность заболевания СД	Митотический индекс					
		Базальный слой			Шиповатый слой		
		мужской	женский	средний	мужской	женский	средний
До 30 лет	от 1 до 3 лет (а)	$5,4 \pm 0,21^{**}$	$6,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,12$	$4,2 \pm 0,12$	$5,9 \pm 0,22$	$5,1 \pm 0,17^*$
	от 3 до 5 лет (б)	$6,0 \pm 0,01$	$7,9 \pm 0,34$	$6,9 \pm 0,17$	$4,8 \pm 0,26$	$6,1 \pm 0,02$	$5,5 \pm 0,14$
	от 5 до 7 лет (с)	$5,2 \pm 0,12$	-----	-----	$5,2 \pm 0,21^*$	-----	-----
	от 7 и более (д)	-----	$7,4 \pm 0,24$	-----	-----	$5,8 \pm 0,02$	-----
От 31 до 45 лет	от 1 до 3 лет (а)	-----	$8,5 \pm 0,22$	-----	-----	$3,8 \pm 0,32$	-----
	от 3 до 5 лет (б)	$7,2 \pm 0,15$	-----	-----	$3,6 \pm 0,14$	-----	-----
	от 5 до 7 лет (с)	$7,2 \pm 0,11$	-----	-----	$3,8 \pm 0,06^*$	-----	-----
	от 7 и более (д)	$6,2 \pm 0,06^{**}$	$7,1 \pm 0,04$	$6,7 \pm 0,05$	$3,2 \pm 0,12^*$	$3,9 \pm 0,42$	$3,6 \pm 0,26^*$
Старше 45 лет	от 1 до 3 лет (а)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
	от 3 до 5 лет (б)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
	от 5 до 7 лет (с)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
	от 7 и более (д)	$4,2 \pm 0,02$	$5,1 \pm 0,14$	$4,7 \pm 0,06$	$2,0 \pm 0,01$	$2,4 \pm 0,06^{**}$	$2,2 \pm 0,03$

При сахарном диабете типа II больные мужского пола подгруппы «а», первой возрастной группы имели значение МИ базального слоя эпителия, равное $5,4 \pm 0,26$, значение МИ шиповатого слоя составляло $5,00 \pm 0,02$. У женщин этой подгруппы эти показатели составляли $7,7 \pm 0,12$ и $5,9 \pm 0,12$ для базального и шиповатого слоев соответственно. Среднее значение МИ для базального слоя – $6,5 \pm 0,18$, для шиповатого – $5,5 \pm 0,07$. В подгруппе «б» этой же возрастной группы значение МИ базального слоя эпителия СОД протезного ложа у мужчин равно $5,7 \pm 0,22$, у женщин – $8,0 \pm 0,04$, средний – $6,8 \pm 0,13$. МИ клеток шиповатого слоя эпителия у мужчин составлял $4,9 \pm 0,06$, у женщин – $5,7 \pm 0,06$, средний – $5,3 \pm 0,06$. У мужчин подгруппы «с» значения МИ составили $5,2 \pm 0,14$ и $4,8 \pm 0,22$ для базального и шиповатого слоев соответственно. В подгруппе «д» МИ у женщин в базальном слое равен $6,9 \pm 0,18$, в шиповатом $5,3 \pm 0,12$.

Для подгруппы «а» второй группы получены следующие показатели: МИ базального слоя эпителия у мужчин – $6,8 \pm 0,24$, у женщин – $8,0 \pm 0,05$, средний – $6,8 \pm 0,13$. МИ шиповатого слоя у мужчин равен

$3,0 \pm 0,02$, у женщин – $3,4 \pm 0,15$, средний – $3,2 \pm 0,7$. В подгруппе «б» этой же группы МИ базального слоя у мужчин равен $7,0 \pm 0,16$, у женщин – $8,0 \pm 0,05$, средний $7,4 \pm 0,15$. В шиповатом слое у мужчин значение МИ $2,8 \pm 0,08$, у женщин $2,9 \pm 0,05$, среднее $2,9 \pm 0,07$. В подгруппе «с» второй возрастной группы значение МИ изменено незначительно и составляет в базальном слое: у мужчин – $6,9 \pm 0,22$, у женщин – $8,2 \pm 0,24$, средний – $7,5 \pm 0,12$; в шиповатом: $3,2 \pm 0,12$, $2,7 \pm 0,21$, $2,9 \pm 0,17$ соответственно. В подгруппе «д» в базальном слое эпителия значение МИ у мужчин составляет $6,7 \pm 0,15$, у женщин – $7,2 \pm 0,12$, средний – $6,9 \pm 0,14$. В шиповатом слое эпителия МИ у мужчин равен $3,4 \pm 0,06$, у женщин – $2,5 \pm 0,08$, средний – $2,9 \pm 0,07$.

В третьей возрастной группе, подгруппе «а», получены следующие показатели митотического индекса. У мужчин в базальном слое эпителия – $4,4 \pm 0,08$, у женщин – $5,9 \pm 0,02$, средний – $5,2 \pm 0,05$. В шиповатом слое у мужчин МИ равен $2,5 \pm 0,14$, у женщин равен $2,8 \pm 0,05$, средний – $2,7 \pm 0,09$. У лиц, болеющих сахарным диабетом от 3 до 5 лет, этой же возрастной группы МИ у мужчин в базальном слое составил

4,3 ± 0,21, в шиповатом – 2,1 ± 0,02. У женщин в базальном слое МИ равен 6,6 ± 0,11, в шиповатом – 2,4 ± 0,23. Среднее значение МИ для обоих полов подгруппы «b» второй группы в базальном слое – 5,5 ± 0,16, в шиповатом – 2,7 ± 0,14. В подгруппе «с» третьей группы значение МИ у мужчин в базальном слое эпителия составило 4,4 ± 0,20, у женщин – 6,0 ± 0,08, средний – 5,2 ± 0,14. В шиповатом слое эти данные составили

2,0 ± 0,08, 2,4 ± 0,06, 2,2 ± 0,07 соответственно. В подгруппе «d» митотический индекс в базальном слое эпителия слизистой оболочки десны в области протезного ложа у мужчин равен 4,0 ± 0,06, у женщин – 5,9 ± 0,06, средний – 4,9 ± 0,06. В шиповатом слое получены следующие значения МИ: у мужчин – 1,9 ± 0,11, у женщин – 2,0 ± 0,13, средний – 1,9 ± 0,12. Все вышеописанные данные сведены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели клеточной пролиферации у больных сахарным диабетом типа II в зависимости от длительности заболевания

Возраст пациентов	Длительность заболевания СД	Митотический индекс					
		Базальный слой			Шиповатый слой		
		мужской	женский	средний	мужской	женский	средний
До 30 лет	от 1 до 3 лет (a)	5,4 ± 0,26	7,7 ± 0,12	6,5 ± 0,18	5,0 ± 0,02	5,9 ± 0,12	5,5 ± 0,07
	от 3 до 5 лет (b)	5,7 ± 0,22**	8,0 ± 0,04	6,8 ± 0,13	4,9 ± 0,06**	5,7 ± 0,06	5,3 ± 0,06
	от 5 до 7 лет (c)	5,2 ± 0,14	-----	-----	4,8 ± 0,22	-----	-----
	от 7 и более (d)	-----	6,9 ± 0,18	-----	-----	5,3 ± 0,12	-----
От 31 до 45 лет	от 1 до 3 лет (a)	6,8 ± 0,24	8,0 ± 0,05**	7,4 ± 0,15	3,0 ± 0,02	3,4 ± 0,15	3,2 ± 0,7
	от 3 до 5 лет (b)	7,0 ± 0,16	8,2 ± 0,24	7,6 ± 0,20	2,8 ± 0,08	2,9 ± 0,05	2,9 ± 0,07
	от 5 до 7 лет (c)	6,9 ± 0,22	8,1 ± 0,02	7,5 ± 0,12	3,2 ± 0,12**	2,7 ± 0,21	2,9 ± 0,17
	от 7 и более (d)	6,7 ± 0,15*	7,2 ± 0,12	6,9 ± 0,14	3,4 ± 0,06	2,5 ± 0,08	2,9 ± 0,07
Старше 45 лет	от 1 до 3 лет (a)	4,4 ± 0,08	5,9 ± 0,02	5,2 ± 0,05*	2,5 ± 0,14	2,8 ± 0,05	2,7 ± 0,09
	от 3 до 5 лет (b)	4,3 ± 0,21	6,6 ± 0,11*	5,5 ± 0,16	2,1 ± 0,02	2,4 ± 0,23	2,7 ± 0,14*
	от 5 до 7 лет (c)	4,4 ± 0,20**	6,0 ± 0,08	5,2 ± 0,14	2,0 ± 0,08	2,4 ± 0,06	2,2 ± 0,07
	от 7 и более (d)	4,0 ± 0,06	5,9 ± 0,06	4,9 ± 0,06	1,9 ± 0,11	2,0 ± 0,13	1,9 ± 0,12

При определении МИ базального слоя слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и контрольной группы в зависимости от длительности пользования протезами в различных возрастных группах нами были получены следующие значения. В возрастной группе до 30 лет, пользующихся протезами в течение одного года МИ в контрольной группе равен 7,14 ± 0,12, у больных СД равен 7,4 ± 0,06; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД равен 7,2 ± 0,12, в контрольной группе – 6,9 ± 0,22. При пользовании протезами в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен 6,8 ± 0,08, у больных СД – 7,1 ± 0,09; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал 6,6 ± 0,22 у больных СД и 6,4 ± 0,22 в контрольной группе. При пользовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе до 30 лет определен как 5,8 ± 0,11 у больных СД и 5,6 ± 0,08 в контрольной группе. В возрастной группе от 31 до 45 лет, пользующихся протезами в течение одного года, МИ в контрольной группе равен 7,6 ± 0,12, у больных СД равен 7,95 ± 0,24; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД равен 7,45 ± 0,16, в контрольной

группе – 7,2 ± 0,09. При пользовании протезами в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен 6,5 ± 0,06, у больных СД – 7,0 ± 0,18; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал 6,6 ± 0,22 у больных СД и 6,0 ± 0,08 в контрольной группе. При пользовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе от 31 до 45 лет определен как 4,9 ± 0,06 у больных СД и 5,2 ± 0,12 в контрольной группе. В возрастной группе старше 45 лет, пользующихся протезами в течение одного года, МИ в контрольной группе равен 6,46 ± 0,22, у больных СД равен 6,5 ± 0,08; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД равен 6,38 ± 0,22, в контрольной группе – 6,2 ± 0,15. При пользовании протезами в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен 6,0 ± 0,11, у больных СД – 6,24 ± 0,06; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал 5,4 ± 0,11 у больных СД и 5,9 ± 0,12 в контрольной группе. При пользовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе старше 45 лет определен как 4,6 ± 0,12 у больных СД и 4,9 ± 0,14 в контрольной группе. Эти данные отражены в табл. 3 и показаны графически (рис. 1).

Таблица 3

Значение МИ базального слоя слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и контрольной группе в зависимости от длительности пользования протезами в различных возрастных группах

Сроки ношения протеза Возраст	1 год		3 года		5 лет		5–10 лет		Более 10 лет	
	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД
До 30 лет	7,14 ± 0,12**	7,4 ± 0,06	6,9 ± 0,22	7,2 ± 0,12	6,8 ± 0,08*	7,1 ± 0,09	6,4 ± 0,22	6,6 ± 0,22	5,6 ± 0,08	5,8 ± 0,11**
31–45 лет	7,6 ± 0,12*	7,95 ± 0,24	7,2 ± 0,09**	7,45 ± 0,16	6,5 ± 0,06	7,0 ± 0,18	6,0 ± 0,08**	6,2 ± 0,05	5,2 ± 0,12**	4,9 ± 0,06
Старше 45	6,46 ± 0,22	6,5 ± 0,08	6,2 ± 0,15*	6,38 ± 0,22	6,0 ± 0,11**	6,24 ± 0,06	5,9 ± 0,12*	5,4 ± 0,11	4,9 ± 0,14	4,6 ± 0,12

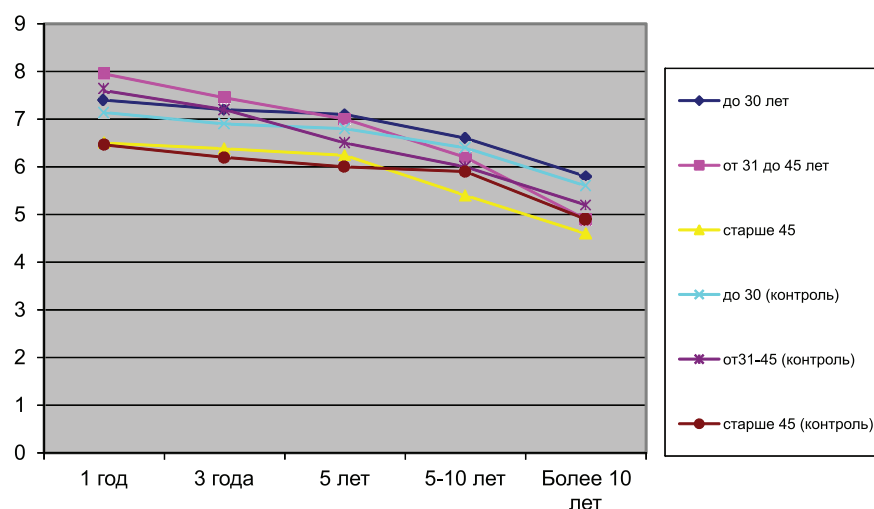


Рис. 1. Значение МИ базального слоя слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и в контрольной группе в зависимости от длительности пользования протезами в различных возрастных группах

Минимальные значения МИ наблюдались у больных СД в возрасте старше 45 лет, пользующихся протезами более 10 лет, максимальные же показатели пролиферативной активности получены у больных СД в возрасте до 30 лет, пользующихся протезами в течение 4–5 лет. Несмотря на незначительные различия хода кривых графика № 2, по данным значений митотического индекса, можно сказать, что пролиферативная активность находится в обратно-пропорциональной зависимости от длительности пользования протезами, абсолютные же значения МИ также соответствуют полученным ранее данным по возрастным группам.

При определении МИ шиповатого слоя слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и в контрольной группе в зависимости от длительности пользования протезами в различных возрастных группах были получены следующие данные. В возрастной группе до 30 лет у лиц, пользующихся протезами в течение

одного года МИ в контрольной группе равен $5,04 \pm 0,09$, у больных СД равен $5,38 \pm 0,06$; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД равен $5,2 \pm 0,08$, в контрольной группе — $4,9 \pm 0,2$. При использовании протезов в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен $4,75 \pm 0,22$, у больных СД — $5,1 \pm 0,06$; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал $4,6 \pm 0,09$ у больных СД и $4,35 \pm 0,12$ в контрольной группе. При использовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе до 30 лет определен как $3,85 \pm 0,06$ у больных СД и $3,7 \pm 0,11$ в контрольной группе. В возрастной группе от 31 до 45 лет, пользующихся протезами в течение одного года, МИ в контрольной группе равен $5,55 \pm 0,12$, у больных СД равен $5,9 \pm 0,11$; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД равен $5,5 \pm 0,09$, в контрольной группе — $5,3 \pm 0,06$. При использовании протезами в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен $4,5 \pm 0,12$, у

больных СД – $4,9 \pm 0,15$; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал $4,2 \pm 0,05$ у больных СД и $4,1 \pm 0,11$ в контрольной группе. При использовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе от 31 до 45 лет определен как $2,8 \pm 0,09$ у больных СД и $3,2 \pm 0,12$ в контрольной группе. В возрастной группе старше 45 лет, у лиц, пользующихся протезами в течение одного года, МИ в контрольной группе равен $4,4 \pm 0,06$, у больных СД МИ равен $4,6 \pm 0,14$; пользующихся протезами до трех лет МИ у больных СД

равен $4,45 \pm 0,11$, в контрольной группе – $4,28 \pm 0,12$. При использовании протезами в течение пяти лет МИ в контрольной группе определен $3,95 \pm 0,12$, у больных СД – $4,2 \pm 0,09$; при ношении протезов от пяти до десяти лет индекс митоза соответствовал $3,4 \pm 0,11$ у больных СД и $3,8 \pm 0,20$ в контрольной группе. При использовании протезами более десяти лет МИ в возрастной группе старше 45 лет определен как $2,65 \pm 0,02$ у больных СД и $3,0 \pm 0,24$ в контрольной группе. Эти данные отражены в табл. 4.

Таблица 4

Значение МИ шиповатого слоя слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и в контрольной группе в зависимости от длительности пользования протезами в различных возрастных группах

Сроки ношения протеза	1 год		3 года		5 лет		5–10 лет		Более 10 лет	
	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД	контроль	больные СД
Возраст										
До 30 лет	$5,04 \pm 0,09^*$	$5,38 \pm 0,06$	$4,9 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,08^{**}$	$4,75 \pm 0,22$	$5,1 \pm 0,06$	$4,35 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,09$	$3,7 \pm 0,11$	$3,85 \pm 0,06^*$
31–45 лет	$5,55 \pm 0,12$	$5,9 \pm 0,11^{**}$	$5,3 \pm 0,06^*$	$5,5 \pm 0,09$	$4,5 \pm 0,12$	$4,9 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,11^{**}$	$4,2 \pm 0,05^*$	$3,2 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,09$
Старше 45	$4,4 \pm 0,06^{**}$	$4,6 \pm 0,14$	$4,28 \pm 0,12$	$4,45 \pm 0,11$	$3,95 \pm 0,12^*$	$4,2 \pm 0,09$	$3,8 \pm 0,20^{**}$	$3,4 \pm 0,11$	$3,0 \pm 0,24$	$2,65 \pm 0,02^*$

Нами был проведен сравнительный анализ полученных данных о пролиферативной активности базального и шиповатого слоев эпителиальной пластинки слизистой оболочки десны в области протезного ложа у пациентов различных возрастных групп с заболеванием сахарным диабетом и без эндокринной патологии, которые пользуются различными по конструкции и химическому составу протезами. При этом установлено, что у лиц, пользующихся съемными пластиночными частичными и полными протезами, значение МИ в базальном слое эпителия в возрастной группе до 30 лет (а) у больных СД составило $6,02 \pm 0,02$, в контрольной группе – $6,53 \pm 0,12$, в возрастной группе «б» митотический индекс у больных СД составил $6,9 \pm 0,14$ и в контроле – $7,54 \pm 0,11$, в группе «с»: $4,28 \pm 0,12$ и $6,98 \pm 0,21$ соответственно. В шиповатом слое у лиц, пользующихся данными видами протезов, значение МИ в возрастной группе «а» составило $4,68 \pm 0,12$ у больных СД и $4,81 \pm 0,06$ в контрольной группе; в возрастной группе «б» у больных СД и в контрольной группе МИ был равен $2,7 \pm 0,08$ и $3,24 \pm 0,12$ соответственно и в возрастной группе «с» значение индекса митоза у больных СД составило $3,24 \pm 0,12$ и в контроле $2,35 \pm 0,14$.

Для пациентов, использующих бюгельные протезы, были получены следующие показатели МИ: возрастная группа «а», базальный слой – $6,5 \pm 0,22$ (больные СД) и $6,0 \pm 0,15$ (контроль); шиповатый слой – $5,1 \pm 0,11$ (больные СД) и $4,2 \pm 0,24$ (контроль). У лиц, от 31 до 45 лет, значение МИ в базальном слое эпителия у больных СД и в контрольной группе составило $7,32 \pm 0,14$ и $7,85 \pm 0,08$ соответственно. В шиповатом слое значение МИ равнялось $3,2 \pm 0,08$ у больных СД и $2,25 \pm 0,16$ в контрольной группе. И в возрастной группе «с», в базальном слое эпителиальной пластинки значение митотического индекса составило $4,82 \pm 0,04$ у больных СД и $7,1 \pm 0,22$ в контроле. В шиповатом слое для больных СД соответствовало значение МИ, равное $2,0 \pm 0,02$, и для контрольной группы – $2,25 \pm 0,16$.

В то время как в возрастной группе «а», у пациентов, имеющих в полости рта протезы из нержавеющей стали (коронки, мостовидные протезы), значение МИ в базальном слое эпителиальной пластинки больных СД составило $6,5 \pm 0,12$, в контрольной группе – $6,3 \pm 0,19$. Для шиповатого слоя эти значения соответствовали $5,15 \pm 0,12$ и $4,36 \pm 0,26$ соответственно. В возрастной группе «б», у больных СД в базальном

слое индекс митоза был равен $7,2 \pm 0,18$, в контрольной группе $7,7 \pm 0,08$. У больных СД в шиповатом слое: МИ = $3,1 \pm 0,14$; в контрольной группе МИ = $3,4 \pm 0,12$. И у пациентов старше 45 лет значение МИ у больных СД в базальном слое соответствовало $4,96 \pm 0,16$, в шиповатом – $2,18 \pm 0,08$. Для контрольной группы эти значения были следующими: МИ базального слоя эпителия – $7,3 \pm 0,14$, шиповатого – $2,6 \pm 0,05$.

Пациенты, пользующиеся несъемными протезами из нержавеющей стали, покрытые нитритом титана, возрастной группы «а» имели значение МИ в базальном слое эпителия СОД в области протезного ложа, равное $6,2 \pm 0,02$ для больных СД, и $5,63 \pm 0,11$ для контрольной группы. В шиповатом слое, у больных СД МИ = $4,7 \pm 0,08$; в контрольной группе МИ = $4,0 \pm 0,02$. В возрастной группе «в», у больных СД в базальном слое индекс митоза был равен $7,0 \pm 0,08$, в контрольной группе $7,1 \pm 0,16$. В шиповатом слое значение МИ равнялось $2,8 \pm 0,10$ у больных СД и $2,8 \pm 0,12$ в контрольной группе. И в возрастной группе «с», в базальном слое эпителиальной пластинки значение митотического индекса составило $4,31 \pm 0,12$ у больных СД и $6,9 \pm 0,11$ в контроле. В шиповатом слое для больных СД соответствовало значение МИ, равное $1,75 \pm 0,15$, и для контрольной группы – $2,1 \pm 0,11$.

Следует отметить, что показатели пролиферативной активности базального слоя эпителия десны пациентов, имеющих в полости рта несъемные протезы, на основе золотосодержащих сплавов имели следующие значения: возрастная группа «а», базальный слой – $6,85 \pm 0,14$ (больные СД) и $6,2 \pm 0,13$ (контроль); шиповатый слой – $5,3 \pm 0,04$ (больные СД) и $4,4 \pm 0,14$ (контроль). У лиц, от 31 до 45 лет, значение МИ в базальном слое эпителия у больных СД и в контрольной группе составило $7,6 \pm 0,12$ и $7,9 \pm 0,06$ соответственно. В шиповатом слое значение МИ равнялось $3,35 \pm 0,08$ у больных СД и $3,48 \pm 0,12$ в контрольной группе. И в возрастной группе «с», в базальном слое эпителиальной пластинки значение митотического индекса составило $4,9 \pm 0,08$ у больных СД и $7,45 \pm 0,18$ в контроле. В шиповатом слое для больных СД соответствовало значение МИ, равное $2,4 \pm 0,21$ и для контрольной группы – $2,88 \pm 0,08$.

Заключение

Биологически активная зона, каковой является слизистая оболочка десны в области протезного ложа, обладает множеством прямых и обратных связей с различными участками организма и между собой [1].

Воздействие на подобные или соответствующие зоны позволяет регулировать режим самостабилизации, что приводит к удержанию организма в стабильных условиях и восстановлению его нормальной жизнедеятельности [24]. Профилактические и оздоровительные мероприятия должны использоваться на стадии, когда еще не нарушено функциональное равновесие. Воздействие факторов внешней среды является пусковым механизмом, основное же значение в развитии патологии имеет состояние самого организма. В организме развиваются неспецифические адаптационные реакции, возникают изменения в нейроэндокринной системе и обмене веществ.

Таким образом, анализ полученных собственных данных и результаты исследований других авторов [25], приводят к выводу, что подтверждение и дальнейшая расшифровка механизмов клеточной альтерации, составляющих патогенетическую общность заболеваний внутренних органов и воспалительных поражений пародонта, открывают новые перспективы для разработки комплексных подходов к лечению сочетанной патологии с учетом как местных тканевых изменений, так и системных метаболических нарушений.

По нашим данным и данным других авторов, установлено, что пролиферативная активность эпителиоцитов является одной из главных составляющих барьера слизистой оболочки протезного ложа десны, противодействующих микробной контаминации [22].

Следующим фактором является взаимодействие эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена в зоне протезного ложа десны [23]. Нами установлено, что количество иммуноцитов фенотипов CD204 и CD163 у женщин представлено в слизистой оболочке десны в меньшем количестве ($P < 0,01$). Это может быть связано с ингибирующим влиянием эстрогенов как на генерализованный иммуногенез, так и локальный [25], в частности, в зоне протезного ложа десны. Отмечено, что клетки CD68- антигенпредставляющие клетки Лангерганса представлены в зоне протезного ложа десны примерно в одинаковом количестве ($P < 0,05$) у мужчин и женщин, что может быть связано с одинаковой потребностью для антигенпредставления контаминирующих микроорганизмов в условиях СД.

Нами установлено, что в контрольной группе регенераторный потенциал эпителия слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа выражен лучше, чем в группе пациентов с сопутствующей СД патологией без применения иммуномодулирующих

щих препаратов ($P < 0,05$), и достоверно имеет небольшие различия в значении показателей клеточного эффекторного звена у больных СД на фоне лечения иммуномодуляторами ($P < 0,01$). При этом про-

лиферативная активность эпителиоцитов возрастает на фоне применения иммуномодулирующих препаратов. Результаты сравнительного анализа представлены в диаграмме на рис. 2.

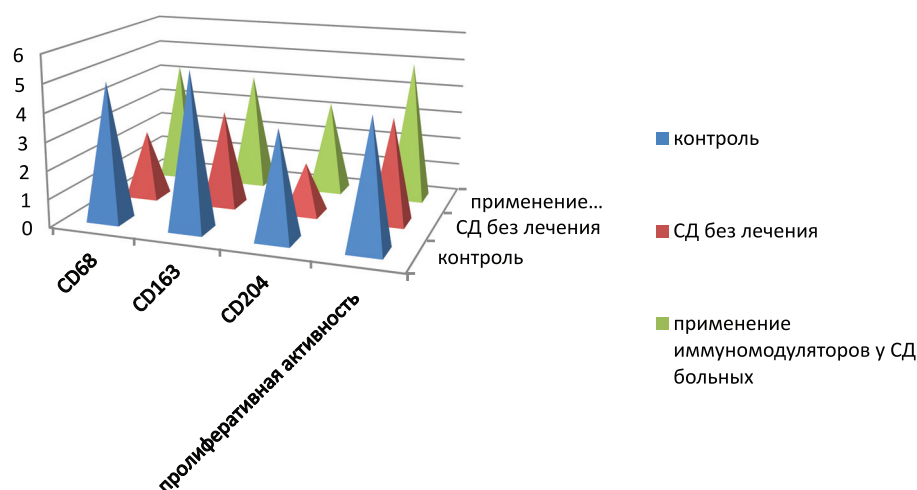


Рис. 2. Показатели эффекторных клеток иммунофагоцитарного звена слизистой оболочки полости рта в зоне протезного ложа у больных СД и в контрольной группе в зависимости от применения иммуномодулирующего лечения

Анализ применения лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, показал, что их применение является обоснованно необходимым и патогенетически обоснованным в связи с улучшением показателей иммунного гомеостаза в зоне протезного ложа десны. Нами отмечено достоверное повышение содержания в эпителиальной пластинке макрофагов CD163, что свидетельствует об активации моноцитарной дифференцировки. Наличие клеток CD204 в СОД и динамика количества клеток данного пула свидетельствуют о необходимости их медикаментозного ингибирования для улучшения прогноза при использовании различных видов ортопедических конструкций и улучшению клинических симптомов, возникающих на фоне стоматологических вмешательств.

Объективные клинические признаки снижения процессов слушивания эпителиоцитов, более выраженной реакции антигенпредставления контаминирующей микробной флоры, увеличение количества кластера клеток CD204 свидетельствуют не только об улучшении процессов распознавания и дезактивации микроорганизмов, но и процессах снижения проницаемости собственной пластинки слизистой оболочки десны [17, 25].

Успешность внедрения в клиническую практику зависит от оперативности разработки организационных форм активного

привлечения врачей-интернистов (педиатров и терапевтов) к решению лечебно-профилактических задач пародонтологии. Одновременная коррекция состояния пародонта и внутренних органов – единственный путь к оздоровлению таких больных.

Выводы

1. Состояние иммунофагоцитарного звена слизистой оболочки десны в зоне протезного ложа является одним из главных морфологических критериев для показаний протезирования СД больного.

2. Соотношение клеток различных кластеров дифференцировки СКК является важным показателем иммунофагоцитарной активности в зоне протезного ложа десны и барьерных свойствах эпителия.

Список литературы

1. Баранова И.Д., Молотиллов В.Ф., Симонова А.В. Сравнительная клинко-иммунологическая эффективность применения иммуномодуляторов в лечении больных фурункулезом // Иммунология. – 1998. – №4. – С. 63–64.
2. Борщёва Н.И., Пуликов А.С. Коррелятивные связи между морфологическими структурами слизистой оболочки желудка и показателями иммунного статуса при различных формах хронического гастрита // Морфология. – 2006. – №4. – С. 27.
3. Вылежанина Т.А., Урбанович В.И. Метаболические реакции эпителиоцитов десневых сосочков при патологии пародонта // Морфология. – 2006. – №4. – С. 35.
4. Зинкернагель Р. Иммунная защита-иммунопатология-аутоиммунитет. // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, №3. – С. 241–242.

5. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко и др. // Здоровье Украины. – 2008. – №4. – С. 76–81.
6. Характеристика Т- и В-систем иммунитета больных с воспалительными заболеваниями пародонта, страдающих сахарным диабетом / Л.Ю. Орехова, Э.С. Оганян, М.Я. Левин, В.И. Калинин // Пародонтология. – 1999. – №3 (19). – С. 24–26.
7. Роль диффузной эндокринной системы и клеточно-гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, Е.А. Исламова, И.М. Кветной // РЖГТК. – 2009. – Т. 19, №4. – С. 19–24.
8. Рева И.В., Первов Ю.Ю., Игнатъев С.В. Зависимость барьерных свойств эпителиального пласта от иммунного гомеостаза // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – № 6 – С. 66–67. – URL: www.science-education.ru/23-716 (дата обращения: 16.08.2011).
9. Araujo L.M., Chauvineau A., Zhu R. Cutting Edge: Intravenous Ig Inhibits Invariant NKT Cell-Mediated Allergic Airway Inflammation through Fc γ RIIIA-Dependent Mechanisms // J. Immunol. – 2011. – Mar 15; №186(6). – P. 3289–93.
10. Buckwalter MR, Albert ML. Orchestration of the immune response by dendritic cells // Curr Biol. – 2009 May 12. – №19(9). – P. R355–61.
11. Simultaneous assessment of autophagy and apoptosis using multispectral imaging cytometry / C. De la Calle, P.E. Joubert, H.K. Law, M. Hasan, M.L. Albert // Autophagy. – 2011 Sep 1. – №7.
12. Di Santo J.P., Vosshenrich C.A., Satoh-Takayama N.A. A 'natural' way to provide innate mucosal immunity // Curr Opin Immunol. – 2010. – Aug; №22(4). – P. 435–41.
13. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism // Mucosal Immunol. – 2010 Sep. – №3(5). – P. 450–60.
14. Eberl G. Immunology: Close encounters of the second type // Nature. – 2010 Apr 29. – №464(7293). – P. 1285–1298.
15. Eberl G., Lochner M. The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota // Mucosal Immunol. – 2009 Nov. – №2(6). – P. 478–85.
16. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses / V. Gaboriau-Routhiau, S. Rakotobe, E. Lécuyer et al. // Immunity. – 2009 Oct 16. – №31(4). – P. 677–89.
17. The glycosylation of the MUC6 protein modulates its immunogenicity and promotes the induction of Th17-biased T cell responses / T. Freire, R. Lo-Man, S. Bay, C. Leclerc // J Biol. Chem. – 2011. – Mar 11. – №286(10). – P. 7797–811.
18. IL-15 transpresentation promotes both human T-cell reconstitution and T-cell-dependent antibody responses in vivo / N.D. Huntington, N.L. Alves, N. Legrand et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2011 Apr 12. – №108(15). – P. 6217–22.
19. Neutrophils as inducers of anaphylaxis / F. Jönsson, D.A. Mancardi, Y. Kita et al. // J. Clin. Invest. – 2011. – P. 128–131 in press.
20. Reduced EBF expression underlies loss of B-cell potential of hematopoietic progenitors with age / C. Lescafe, S. Dias, J. Maës, A. Cumano et al. // Aging Cell. – 2010 Jun. – №9(3). – P. 410–9.
21. Circulating Plasmacytoid Dendritic Cells in Acutely Infected Patients with Hepatitis C Virus Genotype 4 Are Normal in Number and Phenotype / H. Mansour, R. M.E. Laird, Saleh et al. // J Infect Dis. – 2010 Oct 19. – P. 456–61.
22. Inflammation recapitulates the ontogeny of lymphoid stromal cells / L. Peduto, S. Dulauroy, M. Lochner et al. // J Immunol. – 2009 May 1. – №182(9). – P. 5789–99.
23. Integration of distinct intracellular signaling pathways at distal regulatory elements directs T-bet expression in human CD4⁺ T cells / K. Placek, S. Gasparian, M. Coffre et al. // J. Immunol. – 2009 Dec 15. – №183(12). – P. 7743–51.
24. Spits H., Di Santo J.P. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling // Nat Immunol. – 2011. – №12(1). – P. 21–7.
25. The dendritic cell-like functions of IFN-producing killer dendritic cells reside in the CD11b⁺ subset and are licensed by tumor cells / M. Terme, G. Mignot, E. Ullrich et al. // Cancer Res. – 2009 Aug 15. – №69(16). – P. 6590–7.

Рецензенты:

Ломакин А.В., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток;
Чудновский В.М., д.б.н., зав. лабораторией биофизики Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 05.09.2011.

УДК 616.6.06

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ПРИ ВНЕДРЕНИИ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА

¹Потапова М.В., ¹Сабиров Л.Ф., ²Амиров Н.Б.

¹МСЧ МВД по Республике Татарстан, Казань, e-mail: 1610med@mail.ru;

²ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, e-mail: namirov@mail.ru

В статье приведены подходы к оценке качества оказываемых медицинских услуг в клиническом госпитале медико-санитарной части МВД по республике Татарстан. Показаны преимущества сотрудничества практического здравоохранения и научного сопровождения в клинике ведомственного здравоохранения. На базе медико-санитарной части работают шесть кафедр медицинских вузов. Особое внимание уделено системе менеджмента качества, роли руководителя учреждения в создании команды единомышленников для улучшения результатов лечения и реабилитации больных. Описаны восемь основных принципов внедрения системы менеджмента качества в лечебное учреждение ведомственного типа.

Ключевые слова: качество медицинских услуг, менеджмент

ESTIMATION OF EFFICIENCY ACTIVITY MEDICAL ESTABLISHMENT AT INTRODUCTION THE SYSTEM MANAGEMENT OF QUALITY

¹Potapova M.V., ¹Sabirov L.F., ²Amirov N.B.

¹MSD MIA of Republic Tatarstan, e-mail: 1610med@mail.ru;

²Kazan state medical university, Kazan, e-mail: namirov@mail.ru

In clause the approaches of advantage of cooperation of practical public health services and scientific support in clinic of departmental public health services. On the basis of a iââââ-sanitary part six faculties of medical high schools work. The special attention is given to system of management of quality, role of the chief of establishment in creation of a team of the adherents for improvement of results of treatment and rehabilitation of the patients. Eight basic principles of introduction of system of management of quality in medical establishment of a departmental type are described.

Keywords: quality of medical services, management

В настоящее время клинический госпиталь МСЧ МВД по республике Татарстан является одним из крупных, динамично развивающихся лечебно-профилактических учреждений республики. На базе госпиталя эффективно работают шесть клинических кафедр – три кафедры Казанского государственного медицинского университета: кафедра общей врачебной практики; кафедра фтизиатрии и пульмонологии; кафедра травматологии, ортопедии и экстремальных состояний; и три кафедры Казанской государственной медицинской академии: кафедра терапии; кафедра физиотерапии и кафедра кардиологии и ангиологии. Больных госпиталя, при необходимости, консультируют и лечат шесть профессоров, доценты и ассистенты кафедр. Клинический госпиталь МСЧ МВД по РТ является третьим по мощности среди ведомственных медико-санитарных частей Российской Федерации и первым и единственным стационарным учреждением, сертифицированным на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 9001–2008 в Республике.

ИСО 9001 – это международный общепризнанный стандарт для систем менеджмента качества (СМК), обеспечивающий учреждение основной структурой и набо-

ром управленческих принципов, которые гарантируют практический подход к управлению для последовательного достижения удовлетворенности потребителей услуг. В настоящее время в мире сертифицировано более 500 000 систем менеджмента качества, в том числе в области здравоохранения, отвечающих требованиям международных стандартов ИСО серии 9000. Данные стандарты применяются в 150 странах мира и во многих государствах приняты как национальные. Стандарты ИСО серии 9000 версии 2008 ориентированы на ТQM (всеобщее управление качеством) – наиболее эффективную концепцию управления качеством, которая сочетает в своих восьми принципах и гуманитарные, и организационно-технические моменты. Цель системы менеджмента качества, построенной в соответствии с ИСО 9000 – удовлетворение потребностей и ожиданий всех заинтересованных сторон: потребителей, поставщиков услуг и ресурсов, общества и государства.

Внедряя данную систему, мы ожидали: во-первых, повысить уровень качества предоставляемых медицинских услуг, обеспечив при этом результативность и эффективность деятельности при снижении за-

трат на их оказание. Во-вторых, увеличить заинтересованность персонала в качестве оказываемых ими услуг, создать атмосферу в коллективе, которая ориентировала бы персонал на долгосрочную перспективу и повысила престиж их работы. В третьих, обеспечить соответствие лечебно-диагностических мероприятий, осуществляемых в госпитале, международным стандартам и рекомендациям. В четвертых, укрепление авторитета руководства и повышение имиджа клинического госпиталя среди жителей республики Татарстан и в профессиональных кругах.

Внедрив систему, мы реализовали основные принципы менеджмента качества:

Ориентация на потребителя. Сегодня основным условием выживания медицинского учреждения выступает качественное, на современном научно-клиническом уровне медицинское обслуживание. Пациент является основной целью деятельности учреждения. К сожалению, действительность такова, что приходится постоянно вести в коллективе сотрудников работу, направленную на изменение сложившегося за десятилетия советского периода стереотипа, на принцип «не пациент для нас, а мы для пациента». В частных медицинских учреждениях это понимание приходит быстро и реализуется, а в условиях государственного учреждения «пропитать» этим понятием все отделения и службы, значительная часть из которых жила, финансируясь по смете и понимая, что есть пациент или нет, зарплата будет, убедить в обратном – не легко. Но эта работа постоянно ведется и уже сегодня можно с уверенностью констатировать, что имеется положительный результат.

Одним из основных показателей качества оказываемой медицинской помощи является удовлетворенность ею потребителей. Следует отметить, что оценка удовлетворенности качества полученных медицинских услуг, сделанная самим пациентом, как правило, носит субъективный характер. Пациент, не обладающий специальными медицинскими познаниями, в основном оценивает отношение к нему медицинского персонала, комфортность организации медицинской помощи, включая быстроту и удобство. Оценка качества медицинских услуг иными лицами, в зависимости от поставленных задач, основывается на информации, обеспечивающей достоверность, полноту и подробность сведений об оказанных медицинских услугах.

Но данный принцип при выполнении стандартов СМК не основывается только на удовлетворении конечного потребителя медицинских услуг. Здесь мы учитываем все

заинтересованные стороны. Сотрудники госпиталя также являются потребителями информации, транспорта, расходных материалов и т.д. Без учета и усовершенствования запросов внутренних потребителей в учреждении добиться повышения качества лечебно-диагностического процесса невозможно. Для этого наш персонал обеспечен спецодеждой, расходными материалами в полном ассортименте, лекарственными препаратами, учебно-методической и справочной литературой, типографской продукцией, оргтехникой. Мы обеспечиваем бесперебойную работу хозяйственной службы.

Лидерство руководителя. Сегодня руководителем должен быть человек способный сформировать настоящую команду, рассчитывать на помощь коллектива и мобилизовать его на действия. При этом руководитель должен понимать, что если остановиться на достигнутом, то за подъемом неизбежно последует спад. В последнее время функции главного врача все больше соответствуют модели руководителя коммерческой организации. Главный врач госпиталя работает в коллективе вместе со своей командой, получающей всю необходимую информацию и участвующей в разработке задач и решении возникающих проблем. Упор в госпитале делается не на способность главного врача осуществлять единоличное руководство, не на принципах авторитарного управления, а на его роли координатора. Данный стиль управления уже за сравнительно короткий период, прошедший с момента внедрения системы, позволил сформировать эффективную и работоспособную команду из сотрудников, которая направляет свои усилия на развитие СМК в учреждении. Осознание того, что руководство не стремится уволить, и им ничего не угрожает при работе с полной отдачей на своем рабочем месте, активно включались в работу по повышению эффективности и качества работы в своем подразделении.

Вовлечение работников. Сотрудники госпиталя составляют основу организации медицинской помощи, поэтому, в первую очередь, нами были определены их потребности и ожидания, удовлетворенность работой, желание профессионального роста, что помогло обеспечить наиболее полное вовлечение их в производственный процесс и повышение трудовой мотивации. Для реализации этого принципа в госпитале осуществляется планирование и организация профессиональной подготовки с привлечением сотрудников профильных кафедр. Серьезным стимулом работы с полной отдачей стала возможность получения жилья. Администрация госпиталя смогла

добиться получения квот на квартиры. Так, уже в первом квартале 2011 года квартиры получили три сотрудника учреждения. Введены дополнительные стимулирующие выплаты за интенсивность и качество работы, как отделения, так и каждого сотрудника. Значительные усилия администрации были направлены на формирование среды, способствующей вовлечению всех сотрудников стационара в активный поиск возможности совершенствования лечебно-диагностического процесса, показателей деятельности учреждения, а также всех других составляющих для удовлетворения потребностей пациентов.

Процессный подход. Работа в госпитале основана на системном анализе и оптимизации всех процессов, включая планирование, организацию, контроль, повышение трудовой и научно-практической активности и мотивации сотрудников, совершенствование материально-технической обеспеченности и организации рабочих мест, улучшение информационного обеспечения их деятельности. Требования к лечебно-диагностической работе включают разработанные и утвержденные в госпитале главным врачом стандарты по оказанию медицинской помощи, клинические протоколы и методические рекомендации. Для верификации процессов оказания медицинской помощи используется комплексная система ее экспертизы. Создана и функционирует экспертная группа, в состав которой входят ведущие специалисты клинического госпиталя, в том числе и кафедральные сотрудники. В ее функции входит проведение экспертизы, согласования и принятия нормативных документов системы стандартизации (госпитальных стандартов), а также для разработки и принятия корректирующих мероприятий по выявленным отклонениям в результате экспертного контроля качества оказания медицинской помощи. Ведется анкетирование пациентов по специально разработанным в госпитале анкетам, анализ жалоб и т.д. Вопрос рассматривается немедленно, и сразу же принимаются меры.

Системный подход к управлению качеством медицинской помощи. Процесс оказания медицинской помощи представляет открытую динамическую систему. Системный подход в деятельности госпиталя реализуется следующим образом: определены все процессы госпиталя, определены взаимосвязь и взаимодействие этих процессов, определены цели процессов, согласованные с целями госпиталя и установлен менеджмент этими процессами, обеспечивающий непрерывность управления и улучшения процессов.

Постоянное улучшение. Без постоянного процесса оптимизации оказания медицинских услуг госпиталя повышение качества медицинских услуг становится невозможным. За период внедрения СМК в госпитале для повышения качества медицинского обслуживания и удовлетворения нужд потребителей внедрены новые, высокоэффективные методы диагностики и лечения, были заключены договора о совместной деятельности с 6 ведущими кафедрами Казанского медицинского университета и Казанской медицинской академии. Результатом такой интеграции стало проведение на базе клинического госпиталя высокотехнологичных операций по эндопротезированию крупных суставов, выпуск научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины», имеющего международную регистрацию, как для печатной версии, так и электронного издания (ISSN 2071-0240 (Print) и (ISSN 2079-553X (On line)), издание учебно-методических пособий для врачей. Внедрены в работу «школы пациента» по основным направлениям работы учреждения. Занятия в них проводят сотрудники отделений с привлечением профессорско-преподавательского состава медицинских вузов. Каждое занятие сопровождается видеоматериалами. По каждой тематике пациентам выдаются брошюры-памятки, разработанные сотрудниками клинического госпиталя совместно с ведущими кафедрами в этих областях. На этапе открытия находится Республиканский пульмонологический и гастроэнтерологический центры на базе нашего учреждения.

Принятие решений, основанное на фактах. Чтобы убедиться в результативной работе учреждения и удовлетворенности пациентов, потребителей медицинских услуг и других заинтересованных сторон, необходимы сбор, обработка и анализ объективной информации о деятельности учреждения, о состоянии качества медицинской помощи. Для этого в госпитале используются методы статистического контроля, привлечен внештатный сертифицированный эксперт по оценке системы менеджмента качества, осуществляющий регулярный инспекционный контроль за работой системы, проводящий постоянное обучение персонала вопросам качества.

В госпитале мы добились постоянного осуществления мониторинга удовлетворенности потребителей медицинских услуг, включая мониторинг рисков врачебных ошибок в диагностике и лечении. Результаты мониторинга используются руководством для принятия управленческих решений, направленных на совершенство-

вание организации медицинской помощи и повышение качества медицинских услуг. Оказание медицинских услуг сопряжено с возможными рисками, поэтому особое значение этому уделяется при построении системы управления качеством. Сама природа медицинской помощи такова, что для нее характерны внутренние риски, которые не всегда возможно предвидеть и предотвратить. Под риском в медицине понимается вероятность наступления неблагоприятных последствий медицинского вмешательства и, как следствие, возможное причинение ущерба. Пациенты, как правило, считают, что каждый неблагоприятный исход является следствием нарушений, допущенных медицинским работником, либо следствием уровня организации медицинской помощи в конкретной медицинской организации.

В управлении рисками в госпитале применяются три основные стратегии: профилактика риска, деятельность, направленная на предупреждение и предотвращение потерь, минимизация размеров потерь при реализации риска, перевод риска (страхование профессиональной (гражданской) ответственности организации). Безусловно, осуществляя управление рискам, предпочтение в госпитале отдается первой из указанных стратегий.

Взаимовыгодное отношение с поставщиками. Оценка поставщиков для госпиталя включает анализ и постоянный контроль качества и ассортимента приобретенных товаров (услуг), удобства и соблюдения сроков доставки, надежность поставщика, соблюдение финансовой дисциплины и т.д. За эти годы удалось добиться бесперебойного обеспечения лечебно-диагностического процесса лекарственными средствами, расходными материалами, диагностическими системами и материалами, продуктами питания, бельем и т.д. высокого качества по сравнительно низким ценам с учетом пожеланий медицинского персонала и потребностей пациентов. Сейчас ведется работа по оценке поставщиков услуг для работы по аутсорсингу.

Для реальной, объективной оценки достигнутых результатов, поиска возможных слабых сторон в нашей работе в 2010 году руководством клинического госпиталя было принято решение принять участие в кон-

курсе Премия Правительства Республики Татарстан за качество. И в конце 2010 года было объявлено, что мы – лучшие среди 79 учреждений Республики Татарстан в номинации «услуги», став лауреатами Премии Правительства РТ за качество. Это еще один аргумент, подтверждающий правильность выбранного пути.

Таким образом в современных экономических условиях возрастает актуальность создания и внедрения новых форм управления, гарантирующих максимальную эффективность деятельности лечебно-профилактических учреждений при минимальных затратах и высоком качестве оказания медицинской помощи. Всем нам пора, наверное, понять, что будущее, в котором нечего делать без качества, уже наступило.

Список литературы

1. Никифоров А.Д. Управление качеством: учеб. пос. для вузов. – М.: Дрофа, 2004. – 720 с.
2. Опыт разработки системы менеджмента качества в специализированном лечебном учреждении / Н.Г. Фомичев, М.А. Садовой, И.Ю. Бедорева, В.Ю. Самарина // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 2. – С. 84–88.
3. Обеспечение качества медицинской помощи на основе международных стандартов ИСО серии 9000 / И.Ю. Бедорева, Г.Н. Фомичев, М.А. Садовой, В.Ю. Самарина // ГлавВрач. – 2005. – № 12. – С. 36–41.
4. Роль принципов всеобщего менеджмента качества в управлении федеральным учреждением здравоохранения / И.Ю. Бедорева, Н.Г. Фомичев, М.А. Садовой, В.Ю. Самарина // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 4. – С. 75–83.
5. Садовой М.А. Система менеджмента качества в учреждении здравоохранения / М.А. Садовой, И.Ю. Бедорева – Новосибирск, 2007. – 320 с.
6. Бедорева И.Ю. Создание эффективного механизма управления учреждением здравоохранения на основе системы менеджмента качества / И.Ю. Бедорева, М.А. Садовой // Материалы 9-й Межрегиональной научно-практической конференции по качеству, посвященной Всемирному дню качества и Европейской неделе качества. – Иркутск, 2007. – С. 66–78.

Рецензенты:

Маянская С.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ангиологии и кардиологии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань;

Сигитова О.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ и СР РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК 618.3-06:618.33:618.36-008.64]-085.835-036.8-073.43(045)

ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Проданова Е.В., Рогожина И.Е., Махова Г.Е.

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

Проведен сравнительный анализ данных доплерометрии (IR) у беременных с фетоплацентарной недостаточностью (основная группа $n = 34$, группа сравнения $n = 37$, контрольная группа $n = 29$). Изучены основные характеристики новорожденных исследуемых групп (масса при рождении, оценка по шкале Апгар). Проведенный анализ данных позволил констатировать достоверное улучшение гемодинамических показателей и положительное влияние на состояние плода и новорожденного при применении нормобарической гипокситерапии.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, нормобарическая гипокситерапия, доплерометрия, синдром задержки развития плода

DOPPLER STUDY ASSISMENT OF EFFECTIVENESS OF NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY IN PATIENTS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

Prodanova E.V., Rogozhina I.E., Makhova G.E.

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, e-mail: e.prodanova@yandex.ru

Comparative analysis of the Doppler studies data (IR) in pregnant women with fetoplacental insufficiency (the main group of $n = 34$, a comparison group $n = 37$, the control group $n = 29$) was carried out. The main characteristics of newborn target groups (birth weight, the estimation of the Apgar scale) were studied. The analysis of the data allowed the state fair improvement hemodynamic indicators and a positive effect on the fetus and the newborn child in the application of normobaric hypoxotherapy.

Keywords: fetoplacental insufficiency, normobaric hypoxotherapy, Doppler study, fetus development delay syndrome

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) является одним из этиопатогенетических факторов развития синдрома задержки развития внутриутробного плода, родового травматизма, соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и дальнейшего нарушения психомоторного и интеллектуального развития детей [3]. В настоящее время частота данной патологии неуклонно растет и не имеет тенденции к снижению. По данным Г.М. Савельевой и соавт. (2005); В.Н. Серовой и соавт. (2005) частота ФПН колеблется от 3–4 до 45 %, перинатальная заболеваемость достигает 700 %, а смертность 24,2–177,4 %. [1, 4, 5]. Плацентарная недостаточность – синдром, имеющий мультифакториальную этиологию, который обусловлен морфофункциональными изменениями и адаптационно-гомеостатическими реакциями плаценты и плода и приводящий к нарушению темпов роста и развития плода. Современная фармакотерапия фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода базируется на следующих основных направлениях: коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, связанных с основным заболеванием матери; ликвидация развивающихся патологических изменений в маточно-плацентарном кровообращении; интенсификация газообмена у плода; нормализация реоло-

гических и коагуляционных свойств крови; устранение гиповолемии и гипопроteinемии; нормализация сосудистого тонуса и сократительной активности матки; усиление антиоксидантной защиты; оптимизация метаболических реакций и процессов; повышение адаптационных возможностей в системе мать-плод и устойчивости плода к гипоксии. Для решения всех поставленных задач необходим значительный арсенал лекарственных средств, что ведет к полипрагмазии. Альтернативой медикаментозной терапии является нормобарическая гипокситерапия (НГТ). Эффективность НГТ обусловлена сочетанием непосредственных реакций организма человека на дефицит кислорода с долговременной адаптацией к гипоксии. Многолетние наблюдения результатов использования гипокситерапии убеждают в отсутствии отрицательных последствий или побочных явлений для матери и плода [6–8]. У пациенток, адаптированных к гипоксии, имеется выраженная пролиферация терминальных ворсин плаценты с усилением их васкуляризации, хориальный эпителий нередко содержит клетки Лангханса. Отмечается уменьшение удельного объема фибриноида в плаценте по сравнению с пациентками, не адаптированными к гипоксии. Регистрируется сужение межворсинчатого пространства, увеличение

объёма [2] и ветвления капиллярной сети ворсин. Повышается плотность цитотрофобласта ворсин, количество синцитиальных узлов, усиливается пролиферация эндотелия и увеличивается общий объём капиллярной сети ворсин.

Цель исследования изучить влияние нормобарической гипокситерапии на маточно-плацентарную и плодово-плацентарную гемодинамику у пациенток с компенсированным течением ФПН.

Материалы и методы исследования

В статье представлены результаты исследования течения беременности и родов у 100 женщин, разделенных на три группы. Основную группу составили 34 пациентки с ФПН, прошедшие курс НГТ. Группу сравнения составили 37 пациенток, также с ФПН, которые получали стандартную терапию фетоплацентарной недостаточности (Актовегин 200 мг 2 раза в день per os + Курантил 25 мг 3 раза в день per os в течение 14–28 дней). Третья группа — группа контроля (n = 29 человек), пациентки без гемодинамических нарушений, поступившие в родильный дом с началом родовой деятельности. Все пациентки сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому анамнезу, клиническому течению данной беременности. Средний возраст пациенток основной группы составил $25,9 \pm 0,38$ лет, группы сравнения — $26,32 \pm 0,67$ лет и группы контроля — $25,14 \pm 0,89$ лет. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез выявлен у 76,47% пациенток основной группы; у 84,21% пациенток группы сравнения и 86,21% пациенток группы контроля. У 76,98% обследованных беременность протекала на фоне экстрагенитальной патологии. В её структуре лидировало ожирение — 20,86%. Далее следуют артериальная гипертензия и хронический пиелонефрит — 15,83%, варикозная болезнь вен нижних конечностей и наружных половых органов — 12,23%, гестационный пиелонефрит — 8,6% и патология щитовидной железы — 7,19%. У пациенток обследуемых групп беременность протекала на фоне угрозы преждевременных родов 58,99%, кольпита 56,83%, гестоза 52,52% и гестационной железодефицитной анемии 40,29%. Течение беременности осложнилось развитием хронической внутриутробной гипоксии плода в 91,37%, гемодинамических нарушений в 67,63%, синдромом задержки развития плода в 23,02%, многоводием 7,91%, маловодием 7,49%.

Для оценки маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока выполнялась доплерография обеих маточных артерий и сосудов пуповины с помощью диагностической ультразвуковой системы TOSHIBA Aplio XG SSA-790A с применением трансабдоминального конвексного датчика PVT-375 Wt частотой 3,5 МГц. Качественная оценка кривых скоростей кровотока осуществлялась посредством расчета индекса резистентности — отношения разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к максимальной систолической скорости кровотока.

НГТ проводилась на аппарате «Био-нова» генераторного типа. Данный аппарат состоит из воздушного

компрессора и мембранного блока, который разделяет закачиваемый воздух на два потока: газовая смесь, обедненная кислородом, которая поступает через маску к пациентке, и воздух, обогащенный кислородом. Также аппарат оснащен блоками контроля концентрации кислорода в газовой смеси, кондиционирования воздуха, задания и индикации программ дыхания. Назначение режима гипокситерапии проводится врачом, первичный осмотр включает в себя определение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, артериального давления, проведение пробы Штанге. Дыхание гипоксической газовой смесью проводилось в циклично-фракционном режиме: дыхание газовой смесью от 3 до 5 минут чередовалось с дыханием атмосферным воздухом. Число циклов варьировалось от 3 до 8, Продолжительность сеанса от 10 до 55 минут. Курс нормобарической гипокситерапии составлял 15 сеансов.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением пакетов прикладных программ Stat Soft Statistica 6.0, Microsoft Excel. Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки достоверности рассчитывался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, применяемый для сравнения распределений более чем двух независимых групп наблюдений. Для сравнения данных до и после лечения в одноименных группах использовался непараметрический парный критерий Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала терапии, по данным доплерометрии, наиболее часто в основной и контрольной группе выявлялись нарушения гемодинамики IA степени. Наиболее распространенным изменением гемодинамики стало повышение индекса резистентности (IR) левой маточной артерии, что было выявлено у 24 (70,59%) пациенток основной группы и 17 (45,95%) — группы сравнения. IR правой маточной артерии был повышен у 8 (23,53%) женщин из основной группы и 11 (29,73%) — из группы сравнения. Снижение IR правой маточной артерии установлено в 1 (2,94%) случае в основной группе и в 2 (5,41%) случаях в группе сравнения. Также у 1 (2,7%) пациентки группы сравнения выявлено снижение IR левой маточной артерии. Гемодинамические нарушения артерии пуповины также характеризовались повышением IR и были выявлены у 9 (26,47%) женщин в основной группе и 11 (29,73%) — в группе сравнения. У 1 (2,7%) беременной группы сравнения отмечено снижение IR. У 6 (17,65%) пациенток основной группы и 12 (32,43%) — группы сравнения диагностирован синдром задержки развития плода. Структура гемодинамических нарушений в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Анализ частоты ФПН и структуры гемодинамических нарушений среди пациенток исследуемых групп по данным доплерометрии до лечения

	Основная группа (<i>n</i> = 34)	Группа сравнения (<i>n</i> = 37)	Контрольная группа (<i>n</i> = 29)
Без патологии	-	-	29 (100 %)
ФПН I A*	25 (73,53%)	25 (67,57%)	-
ФПН I Б*	8 (23,53%)	7 (18,92%)	-
ФПН II*	1 (2,94%)	5 (13,51%)	-
Общее количество пациенток с ФПН	34 (100 %)	37 (100 %)	-

Примечания:

* – Классификация по Стрижакову А.Н. и др., 1989 г.;

n – число пациенток в группах.

По завершении терапии в основной группе и группе сравнения была установлено значительное сокращение числа беременных с синдромом задержки развития плода (СЗРП) и ФПН. Так в основной группе СЗРП диагностирован только у 3 (8,82 %) пациенток, а ФПН IБ степени только в 1 (2,94 %) случае, что было обусловлено повышением ИР артерии пуповины. В группе сравнения после завершения терапии ультразвуковое исследование выполнено 28 пациенткам. В 9 случаях произошли преждевременные роды. Число женщин, у которых, по данным фетометрии, был диагностирован СЗРП, сократилось до 8 (28,57 %). Гемодинамические нарушения сохранялись у 13 (46,43 %) пациенток группы сравнения: в 9 (32,14 %) случаях выявлена ФПН IА степени, в 3 (10,71 %) – ФПН IБ, у 1 (3,57 %) беременной была диагностирована ФПН II степени. В группе сравнения

в структуре гемодинамических нарушений преобладало повышение ИР, которое было выявлено в 4 (14,29 %) случаях для артерии пуповины, в 6 (21,43 %) – для левой маточной артерии и в 4 (14,29 %) – для правой маточной артерии. Анализируя вышеизложенное, отметим, что в основной группе удалось добиться нормализации гемодинамики у большего числа беременных. Но наибольший эффект от назначения нормобарической гипокситерапии был достигнут у пациенток с гемодинамическими нарушениями в системе маточных артерий.

Сравнительный анализ ИР сосудов маточно-плацентарного и фетоплацентарного комплексов до проведения терапии и по её завершении (табл. 2.) выявил следующие закономерности: до начала терапии ИР маточных артерий и артерии пуповины в основной группе и группе сравнения были достоверно выше, чем в контроле ($p^2 < 0,05$), что выражает имеющиеся гемодинамические нарушения. После завершения терапии ИР левых маточных артерий сопоставимы в трех группах ($p^2 > 0,1$), что свидетельствует об улучшении гемодинамики. ИР правой маточной артерии в основной группе на 0,02 ниже, а в группе сравнения на 0,04 выше, чем в контрольной группе ($p^2 < 0,05$). ИР артерии пуповины после завершения лечения в основной группе и группе сравнения были достоверно выше, чем в контроле ($p^2 < 0,05$). При этом достигнуто достоверное снижение индексов резистентности маточных артерий и артерии пуповины ($p^1_{\text{основная группа}} < 0,05$), что свидетельствует о значительном улучшении гемодинамики у беременных данной группы. В группе сравнения после проведенного лечения ($n = 28$) так же достигнуто снижение ИР маточных артерий и артерии пуповины, но полученные результаты не являются статистически значимыми ($p^1_{\text{группа сравнения}} > 0,05$).

Таблица 2

Сравнительный анализ данных доплерометрии пациенток исследуемых групп до и после лечения

Индекс резистентности (ИР)		Основная группа (<i>n</i> = 34)	Группа сравнения (<i>n</i> _{до} = 37, <i>n</i> _{после} = 28)	Контрольная группа (<i>n</i> = 29)	p^2
Правая маточная артерия	До лечения	0,51 ± 0,01	0,52 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,0157
	После лечения	0,44 ± 0,01	0,5 ± 0,01		1,2·10 ⁻³
	p^1	2,5·10 ⁻⁵	0,184	–	–
Левая маточная артерия	До лечения	0,53 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0,46 ± 0,01	2·10 ⁻⁴
	После лечения	0,46 ± 0,01	0,49 ± 0,02		0,46
	p^1	3,3·10 ⁻⁵	0,057	–	–
Артерия пуповины	До лечения	0,63 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,56 ± 0,01	2·10 ⁻³
	После лечения	0,6 ± 0,01	0,59 ± 0,02		3,5·10 ⁻³
	p^1	0,042	0,068	–	–

Примечания: *n* – число пациенток в группах; p^1 – критерий Уилкисона;

p^2 – критерий Краскела-Уоллиса.

Как следует из табл. 2, терапия ФПН имела положительное воздействие, как в основной группе, так и в группе сравнения, однако в основной группе под воздействием НГТ наблюдали более выраженное изменение ИР маточных артерий и артерии пуповины.

Основополагающим критерием терапии фетоплацентарной недостаточности является состояние новорожденного: его масса при рождении и оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика новорожденных обследованных групп

Критерий	Основная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 37)	Контрольная группа (n = 29)	P
Масса при рождении, г	3375,09 ± 64,86	3162,43 ± 77,58	3244,83 ± 78,41	0,188
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы	7,83 ± 0,07 P ¹ = 0,05	7,11 ± 0,09 P ² = 1,2*10 ⁻³	7,52 ± 0,14	10 ⁻⁵
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы	8,60 ± 0,09 P ¹ = 0,581	7,89 ± 0,1 P ² = 5*10 ⁻⁴		

Примечания:

n – число пациенток в группах;

p – критерий Краскела-Уоллиса для 3 исследуемых групп;

P¹ – критерий Краскела-Уоллиса для основной и контрольной групп;

P² – критерий Краскела-Уоллиса для групп сравнения и контроля.

Установлено, что средние массы новорожденных в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Можно сделать вывод, что проведение НГТ достоверно не влияет на массу новорожденного. Выявлены достоверные различия в оценках по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни ($p < 0,05$), причем оценка на 1 минуте в основной группе достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,05$), а на 5 минуте сопоставима с контролем ($p = 0,581$). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах в группе сравнения достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более адекватной коррекции гемодинамических нарушений, нормализации дыхательной, трофической функций плаценты и создании более благоприятных условий существования плода у беременных основной группы.

Выводы

1. При компенсированной форме ФПН наиболее характерным является повышение индекса резистентности.

2. Назначение НГТ способствует нормализации гемодинамических показателей и, в ряде случаев, ликвидации ФПН.

3. НГТ оказывает положительное влияние на состояние внутриутробного плода и новорожденного, но достоверно не влияет на увеличение массы новорожденного.

4. НГТ позволяет избежать полипрагмазии и снизить медикаментозную нагрузку.

Список литературы

1. Абзалова Н.А. Прогнозирование устойчивости плода к родовому стрессу на основе оценки фетоплацентарного комплекса с учетом вегетативного статуса: дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2007. – 161 с.
2. Окуяма К., Дудченко В.Ф. Гипокситерпия в Японии // Прерывистая нормобарическая гипокситерпия: докл. Академии проблем гипоксии РФ. – М., 1997. – Т.1 – С. 121–126.
3. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие / Н.Г. Павлова, О.Н. Аржанова, М.С. Зайнулина и др.; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 32 с.
4. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, П.А. Клименко и др. // Акуш. и гин. – 2005. – №3. – С. 3–7.
5. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность // Трудный пациент. – 2005. – Т.3, №2. – С. 17–20.
6. Цыганова Т.Н. Автоматизированный анализ эффективности и механизмы действия нормобарической интервальной гипоксической тренировки в восстановительной коррекции функциональных резервов организма: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 253 с.
7. Цыганова Т.Н. Использование нормобарической интервальной гипоксической тренировки для улучшения состояния организма беременных с патологией беременности // Прерывистая нормобарическая гипокситерпия: доклады Международной академии проблем гипоксии. Т. IV; под ред. Р.Б. Стрелкова. – М.: Бумажная галерея, 2005. – С. 226.
8. Цыганова Т.Н. Эффективность и механизмы действия интервальной гипоксической тренировки в профилактике и лечении гестоза: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 162 с.

Рецензенты:

Архангельский С.М., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов;

Хрипунова Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 29.07.2011.

УДК: 615.22: 616.12 – 008.331.1: 616.24 – 007.272 – 036.12

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Прониченко Л.В., Маль Г.С.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет министерства здравоохранения и социального развития», Курск, e-mail: Prona2006@mail.ru

В данной статье представлены результаты исследования влияния блокаторов кальциевых каналов различных химических групп: дигидропиридинов (фелодипина 10 мг/сут) и фенилалкиламинов (верогалида ЕР 240 мг/сут) на уровень артериального давления, структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, вегетативный тонус центральной нервной системы и функцию внешнего дыхания у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, I–II стадии и хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения, II стадии в поликлинических условиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антагонисты кальция, фелодипин, верогалид

STARTFRAGMENT FEATURES OF INFLUENCE OF THERAPY OF CALCIUM ANTAGONIST OF DIFFERENT CHEMICAL GROUPS IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE

Pronichenko L.V., Mal G.C.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: Prona2006@mail.ru

The paper contains the results of investigation of calcium antagonists of different chemical groups: dihydropyridines (felodipin of 10 mg per day) and phenylalkylamines (verogalide of 240 mg per day) effect on arterial tension, structural and functional indices of the cardiovascular system, vegetative tone of the central nervous system, external respiration level in outpatients with arterial hypertension and chronic obstructive disease of I–II degrees and the I–II stages.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive disease, calcium antagonists, felodipin, verogalide

Патогенетическая связь между хроническими обструктивными заболеваниями легких и артериальной гипертензией (АГ) определяется тесной морфофункциональной связью дыхательной и сердечно-сосудистой систем [1, 9].

Определенные трудности встречаются и в фармакотерапии данной коморбидности, так как попытка активного лекарственного воздействия на одно заболевание, во многих случаях, сопряжена с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанного [5]. При сочетании АГ и ХОБЛ антигипертензивным препаратом выбора являются блокаторы кальциевых каналов [3, 6].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью при назначении антагонистов кальция различных химических групп: дигидропиридиновых – фелодипин (препарат фелодип в дозе 10 мг/сут) и недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамил (препарат верогалид ЕР 240 мг/сут), выпускаемых компанией АЙ-ВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика).

Материалы и методы исследования

В клиническое наблюдение было включено 126 пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения. Средний возраст всех обследуемых составил $44,6 \pm 7,2$ лет. Мужчины составили 66,7%, женщины – 33,3% от общего количества пациентов.

Верификация диагноза АГ осуществлялась в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по АГ (2008). Верификация ХОБЛ проводилась на основании программы GOLD (2006) [8]. В группу контроля вошли 60 пациентов с изолированной артериальной гипертензией и 30 здоровых пациентов, сопоставимых по возрастным и гендерным особенностям. Критериями включения являлись: АГ I–II стадии, I–II степени, среднетяжелая ХОБЛ II стадии, базисная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2006), согласие больного участвовать в исследовании и способность адекватно оценивать свое состояние.

Исходя из цели исследования, пациенты, были разделены на две группы, в зависимости от планируемой терапии. Пациенты с АГ и ХОБЛ получали базисную терапию ХОБЛ: беродуал Н 2 вдоха 3 раза в день, согласно рекомендациям GOLD 2006. В качестве гипотензивной терапии, первая группа ($n_1 = 62$) получала фелодип 10 мг/сут; вторая группа ($n_2 = 64$) верогалид 240 мг/сут, выпускаемые АЙВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика.

Исследование проводилось открытым проспективным рандомизированным способом. При первич-

ном скрининге учитывали клинические, анамнестические данные, факторы риска, степень и стадию АГ и ХОБЛ. Исследование геометрии и функционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с применением ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью диагностической системы «Валента» [4].

Клинический эффект сравниваемой фармакотерапии оценивали по регрессу симптоматики ХОБЛ и достижению целевого уровня АД. Также оценивали динамику эхокардиографических, спирометрических показателей.

Статистический анализ результатов исследования, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое, стандартная ошибка средней), осуществлялся с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIOSTAT. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применен критерий Стьюдента. Связь между исследуемыми показателями определялась с помощью методов корреляционного анализа с использованием критериев Пирсона (r) и Спирмена (r_s) [2].

Результаты исследования и их обсуждение

После приема фелодипина 10 мг в сут в течение 24 недель, выявлен достоверный

регресс индекса массы миокарда левого желудочка с $157,8 \pm 3,9$ до $141,8 \pm 4,1$ г/м² (на 10,1%). Наметилась тенденция к сокращению линейных размеров и увеличению фракции выброса левого желудочка, но показатели недостоверны. На фоне фармакотерапии верогалидом ЕР 240 мг в сутки достоверных изменений морфометрических показателей левого желудочка зарегистрировано не было.

Фармакотерапия изучаемыми блокаторами кальциевых каналов оказала корригирующее действие на диастолическую функцию левого желудочка. На фоне приема фелодипина 10 мг/сут было отмечено более выраженное перераспределение трансмитрального кровотока. На 19,4% ($p < 0,05$) увеличилась скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), а вклад систолы предсердий (А) сократился на 37,7% ($p < 0,001$). Показатель отношения Е/А увеличился более чем в 2 раза.

При лечении верогалидом ЕР 240 мг/сут статистически значимо увеличилась только Е с $0,57 \pm 0,01$ до $0,66 \pm 0,07$ м/с (на 15,8%) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ доплерэхокардиографических показателей диастолической функции левого желудочка на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	n_1 (до лечения)	n_1 (после лечения фелодипином)	n_2 (до лечения)	n_2 (после лечения верогалидом)
Е, м/с	$0,62 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,1$	$0,57 \pm 0,01\#$	$0,66 \pm 0,07$
А, м/с	$0,69 \pm 0,04^{**}$	$0,43 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,02$
Е/А	$0,89 \pm 0,01^{**}$	$1,73 \pm 0,02$	$0,802 \pm 0,02$	$0,97 \pm 1,3$
DT, мс	$216,4 \pm 4,2^*$	$152,7 \pm 1,05$	$208,3 \pm 2,07\#$	$160,6 \pm 4,03$
IVRT, мс	$111,3 \pm 2,1^*$	$89,5 \pm 1,4$	$100,8 \pm 2,1$	$90,1 \pm 0,3$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение до и после фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – верогалидом.

Повышение давления в легочной артерии является следствием ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и причиной формирования хронического легочного сердца [3, 7].

На фоне гипотензивной терапии фелодипином статистически значимо снизилось давление в легочной артерии (СрДЛА) с $36,15 \pm 3,4$ до $24,21 \pm 5,2$ мм т. ст. – на 33,03% от исходного. Был отмечен регресс гипертрофии миокарда правого желудочка (ТПС ПЖ уменьшилась на 8,5%) и конечного диастолического размера (КДР ПЖ) на 9,2%. Это свидетельствовало о снижении давления в полости правого желудочка и напряжения в его стенке. На фоне приема верогалида было выявлено достоверно снижение только среднего давления в легочной

артерии на 23,5%, а морфометрические показатели значимо не изменились, что, видимо, обусловлено тропностью изучаемых БКК к кальциевым каналам различной локализации (табл. 2).

Было выявлено перераспределение трикуспидального кровотока в пользу его раннего компонента, о чем свидетельствует увеличение скорости пассивного наполнения правого желудочка на 32,6% ($p < 0,001$), при снижении скорости активного наполнения на 15,7% ($p < 0,05$). Показатель отношения Е/А, на фоне фармакотерапии фелодипином, достоверно увеличился более чем в 1,5 раза.

Было выявлено более выраженное корригирующее влияние фелодипина на диастолическую функцию правого желудочка (табл. 3).

Таблица 2

Эхокардиографическая динамика показателей правых камер сердца на фоне плановой терапии у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	n_1 (до лечения)	n_1 (после лечения фелодипом)	n_2 (до лечения)	n_2 (после лечения верогалидом)
СрДЛА, мм рт. ст.	$36,15 \pm 3,4^{**}$	$24,21 \pm 5,2$	$35,74 \pm 2,1^{\#}$	$27,34 \pm 2,2$
ТПС ПЖ, мм	$5,9 \pm 0,09^*$	$5,4 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,07$
КДР ПЖ, мм	$28,74 \pm 0,4^*$	$26,12 \pm 0,3$	$29,13 \pm 0,2$	$28,11 \pm 0,3$
КСР ПЖ, мм	$20,32 \pm 0,2$	$19,56 \pm 0,3$	$21,33 \pm 0,1$	$21,17 \pm 0,02$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом, # – $p < 0,05$, – верогалидом.

Таблица 3

Сравнительный анализ доплерэхокардиографических показателей диастолической функции правого желудочка на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	n_1 (до лечения)	n_1 (после лечения фелодипом)	n_2 (до лечения)	n_2 (после лечения веро-галидом)
Е, м/с	$0,46 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,04^{**}$	$0,44 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,06^{\#}$
А, м/с	$0,51 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,49 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,01^{\#}$
Е/А	$0,90 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,01^{**}$	$0,89 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,04^{##}$
DT, мс	$231,6 \pm 5,1$	$184,6 \pm 4,4^*$	$235,2 \pm 4,3$	$221,4 \pm 2,2$
IVRT, мс	$99,8 \pm 2,5$	$79,4 \pm 1,6^*$	$97,7 \pm 1,9$	$90,4 \pm 3,4$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – верогалидом.

При изучении изменений функции внешнего дыхания было выявлено изменение большинства спирометрических показателей в ответ на комплексную 24-недельную терапию, включающую БКК

дигидропиридинового ряда фелодипин 10 мг в сутки. Наибольшее влияние фелодипина было оказано на проходимость на уровне мелких и сегментарных бронхов (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная динамика спирометрических показателей на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения.

	n_1 (до лечения)	n_1 (после лечения фелодипом)	n_2 (до лечения)	n_2 (после лечения верогалидом)
ЖЕЛ	$77,5 \pm 1,2$	$91,4 \pm 3,1^*$	$80,1 \pm 3,4$	$84,1 \pm 2,7$
ОФВ1	$50,1 \pm 1,4$	$59,4 \pm 3,4^*$	$51,4 \pm 3,4$	$52,9 \pm 1,5$
Индекс Тиффно	$69,6 \pm 1,3$	$74,7 \pm 0,9$	$69,9 \pm 1,7$	$69,7 \pm 3,2$
МОС-25	$48,3 \pm 3,3$	$66,9 \pm 4,1^{**}$	$47,5 \pm 4,1$	$48,3 \pm 3,1$
МОС-50	$46,9 \pm 2,5$	$62,4 \pm 3,1^{**}$	$46,8 \pm 2,2$	$46,4 \pm 3,1$
МОС 75	$50,4 \pm 1,1$	$67,1 \pm 1,8^{**}$	$48,3 \pm 3,1$	$49,3 \pm 1,8$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом 10 мг/сут в группе n_1 .

Показатели проходимости сегментарных бронхов (МОС-25, МОС-50, МОС-75) достоверно увеличились более чем на треть. Увеличились показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – на 17, 9% ($p < 0,05$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – на 12,5% ($p < 0,05$). Маркер

прогрессирования ХОБЛ – объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ1) статистически достоверно увеличился более чем на 7,3%.

На фоне фармакотерапии верогалидом ЕР 240 мг в сут, достоверных изменений функции внешнего дыхания не произошло.

Выводы

1. На фоне фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут в течение 24 недель у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения был выявлен статистически значимый регресс гипертрофии миокарда левого желудочка с тенденцией к некоторому сокращению его линейных размеров.

2. Относительно фелодипина было выявлено более выраженное корригирующее влияние на диастолическую функцию левого желудочка, что является признаком снижения давления в его полости и способствует снижению преднагрузки.

3. Изучаемые БКК аналогично снижали давление в легочной артерии, но при приеме фелодипина были выявлены снижение толщины стенки и линейных размеров правого желудочка.

4. При гипотензивной терапии фелодипином было выявлено более выраженное корригирующее воздействие на диастолическую функцию правого желудочка.

5. Для фелодипина было выявлено положительное влияние на бронхиальную проходимость, преимущественно на уровне мелких и сегментарных бронхов, что, возможно, потенцирует действие бронхолитиков.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.

2. Годин А.М. Статистика: учебник. – М., 2006. – 460 с.

3. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 87–26.

4. Лышова О.В. Прогностическое значение показателей функции внешнего дыхания и уровня среднего давления в легочной артерии / О.В. Лышова, В.М. Провоторов // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 33–36.

5. Рябченко С.В. Фармакоэкономическая оценка рентабельности терапии больных с артериальной гипертензией лацидипином, дилтиаземом и их сочетанием с эналаприлом / С.В. Рябченко, С.В. Поветкин // Человек и его здоровье. – 2006. – №1. – С. 60–64.

6. Рябченко С.В. Нейросетевой подход к прогнозированию фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема и их комбинации с эналаприлом у больных с артериальной гипертензией / С.В. Рябченко, С.В. Поветкин // Человек и его здоровье. – 2006. – №1. – С. 80–86.

7. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – № 2(4) – P. 367.

8. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K. Chapman, A. Buist, M. Thun et al. // Eur Respir J – 2006. – № 27(1) – P. 188–207.

9. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin Exp Hypertens. – 1996. – Apr–May, №18. – P. 323–335.

Рецензенты:

Макконен К.Ф., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 НИУ «Белгородский государственный университет», г. Белгород;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орёл.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 612.17+612.8+612.2

ПАРАМЕТРЫ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА У ОПЫТНЫХ СПАСАТЕЛЕЙ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П.

НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт», Краснодар, e-mail: puhnyak@mail.ru

У 30 опытных спасателей, направляемых в зону чрезвычайной ситуации, определяли уровни стрессоустойчивости по динамике параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма в исходном состоянии и перед отправкой в зону. Одновременно уровни стрессоустойчивости определяли методами психологического тестирования и вариабельности ритма сердца. Сопоставление результатов показало, что оценка стрессоустойчивости по динамике регуляторно-адаптивного статуса оказалась точнее, чем по данным психологического тестирования и вариабельности ритма сердца.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, индекс регуляторно-адаптивного статуса, стрессоустойчивость

THE PARAMETERS OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PROBE IN EXPERIENCED RESCUERS WITH A HIGH LEVEL OF STRESS RESISTANCE

Pukhnyak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P.

Kuban medical institute, Krasnodar, e-mail: puhnyak@mail.ru

In 30 experienced rescuers, being sent to the zone of catastrophe, there was evaluated the stress resistance level via the dynamics of the cardiorespiratory synchronism parameters of the original state and before there departure to the zone. At the same time the levels of stress resistance were evaluated by the methods of psychological testing and the variability of the heart rate.

Keywords: cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive status index, stress resistance

Деятельность лиц, профессионально связанных с экстремальными ситуациями, характеризуется воздействием значительного числа стрессогенных факторов и предъявляет повышенные требования к их стрессоустойчивости. Существующие методы психологического тестирования, которые часто используются для определения уровня стрессоустойчивости, субъективны. В качестве объективных методов в настоящее время широко применяют отдельные параметры гемодинамики, индексы и вариабельность сердечного ритма [2, 4]. Однако идеология этих методов базируется на оценке только одной вегетативной функции. В то же время любая стрессорная реакция развивается с включением ряда реакций вегетативного обеспечения, в том числе компонентов дыхательной и сердечно-сосудистой функций. Поэтому целесообразно одновременно оценивать две ведущие вегетативные функции организма: дыхательную и сердечную в их взаимодействии. В этом плане для оценки стрессоустойчивости целесообразно использовать пробу сердечно-дыхательного синхронизма, предложенную В.М. Покровским с соавторами [5, 7].

Целью работы явилось повышение эффективности оценки стрессоустойчивости у спасателей посредством объективной количественной ее оценки по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Материал и методы исследования

У 30 опытных спасателей на приборе «ВНС-Микро» в течение 5 минут осуществляли регистрацию электрокардиограммы в трех стандартных отведениях с последующим анализом вариабельности ритма сердца программным модулем «Поли-Спектр-Ритм». Дополнительно определение вариабельности ритма сердца осуществлялось по алгоритму обработки программы «Кардиомонитор» И.В. Бабунца с соавторами [1].

Посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [8] автоматически регистрировали дыхание и электрокардиограмму, проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма. Наблюдения выполняли в исходном состоянии и перед отправкой в зону чрезвычайной ситуации (стрессорный фактор). По динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма: диапазону синхронизации, длительности развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации и индексу регуляторно-адаптивного статуса определяли уровень стрессоустойчивости. Индекс регуляторно-адаптивного статуса рассчитывали по формуле: Диапазон синхронизации/длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации $\times 100$, а по нему оценивали регуляторно-адаптивные возможности организма [6].

В то же время у спасателей уровень стрессоустойчивости определяли психологическими методами. Для этого использовали тест на самооценку стрессоустойчивости личности по Н.В. Киршеву, Н.В. Рябчикову, тест самооценки стрессоустойчивости по С. Коухену и Г. Виллиансону, методику определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, методику определения

нервно-психической устойчивости, риска дезадаптации в стрессе «Прогноз» [3, 9]. Полученные данные и расчетные величины обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Все опытные спасатели по динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма и значениям индекса регуляторно-адаптивного статуса, зарегистрированных в исходном состоянии и перед отправкой в зону чрезвычайной ситуации, были разбиты на две группы: лица с высоким уровнем стрессоустойчивости – у которых в ответ на стрессорный фактор имела место положительная динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма (18 человек), и лица с умеренным уровнем стрессоустойчивости – у которых отмечалась отрицательная

динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма (12 человек).

Интерес представила группа опытных спасателей с высоким уровнем стрессоустойчивости. У них имела место нетипичная реакция на действие стрессорного фактора – диапазон сердечно-дыхательного синхронизма увеличивался (табл. 1) на 26,2%. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона уменьшалась на 12,8%. Индекс регуляторно-адаптивного статуса увеличивался на 44,7%.

У лиц с умеренным уровнем стрессоустойчивости диапазон сердечно-дыхательного синхронизма уменьшался (см. табл. 1) на 15,8%. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона увеличивалась на 39,0%. Индекс регуляторно-адаптивного статуса уменьшался на 39,5%.

Таблица 1

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у опытных спасателей в исходном состоянии и перед отправкой в зону чрезвычайной ситуации $M \pm m$

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма	Уровни стрессоустойчивости			
	высокий $n = 18$		умеренный $n = 12$	
	исходное	стресс	исходное	стресс
Исходная частота сердечных сокращений в минуту	77,3 $\pm$ 0,9	78,0 $\pm$ 1,1 > 0,05	78,4 $\pm$ 1,1	79,0 $\pm$ 1,2 > 0,05
Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	80,0 $\pm$ 0,9	81,6 $\pm$ 0,8 > 0,05	81,3 $\pm$ 0,6	83,6 $\pm$ 1,0 > 0,05
Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	100,2 $\pm$ 0,7	107,1 $\pm$ 0,6 < 0,001	99,6 $\pm$ 0,5	99,0 $\pm$ 0,4 > 0,05
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	20,2 $\pm$ 0,2	25,5 $\pm$ 0,1 < 0,001	18,3 $\pm$ 0,4	15,4 $\pm$ 0,5 < 0,001
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	9,4 $\pm$ 0,1	8,2 $\pm$ 0,2 < 0,001	10,5 $\pm$ 0,2	14,6 $\pm$ 0,7 < 0,001
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	214,8 $\pm$ 0,1	310,9 $\pm$ 0,1	174,3 $\pm$ 0,2	105,5 $\pm$ 0,5
Регуляторно-адаптивные возможности организма	Высокие	Высокие	Высокие	Высокие

Уровни стрессоустойчивости опытных спасателей, установленные методами психологического тестирования, не всегда совпадали с уровнями стрессоустойчивости, установленными по динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма. Оказалось, что по результатам определения стрессоустойчивости методами психологического тестирования среди испытуемых, во-первых, количество людей в каждой группе разное, а во-вторых, имеется разнонаправленность результатов (табл. 2). Из этого следует, что оценка уровня стрессоустойчивости у опыт-

ных спасателей психологическими методами менее информативна.

У опытных спасателей было проведено сопоставление с результатами определения уровня стрессоустойчивости при помощи вариабельности ритма сердца.

У опытных спасателей с высоким уровнем стрессоустойчивости вариабельность была выражена и преобладала активность парасимпатического отдела продолговатого мозга. У спасателей с умеренным уровнем стрессоустойчивости вариабельность была меньше и преобладала актив-

ность симпатической нервной системы. Однако у 3 опытных спасателей с высоким уровнем стрессоустойчивости, определенного по параметрам пробы сердечно-

дыхательного синхронизма, результатам психологического тестирования, преобладала активность симпатической нервной системы.

Таблица 2

Сопоставление результатов определения уровней стрессоустойчивости опытных спасателей по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма и психологическим тестам

Методы	Уровни стрессоустойчивости. Количество человек			
	высокий		умеренный	
	исходное состояние	стресс	исходное состояние	стресс
Проба сердечно-дыхательного синхронизма	18	18	12	12
Психологические тесты на стрессо-устойчивость: Н.В. Киршева, Н.Н. Рябшкова; С. Коухена, Г. Виллиансона; Холмса и Раге «Прогноз»	14 12 20 19	10 7 22 24	16 18 10 11	20 23 8 6

Вывод

Оценка стрессоустойчивости у опытных спасателей по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма более информативна, чем по данным психологического тестирования или вариабельности ритма сердца.

Список литературы

1. Бабунц И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машах. – Ставрополь: Принт-мастер, 2002 – 112 с.
2. Геворкян Э.С. Динамика интегральных характеристик вариабельности сердечного ритма и психофизиологических показателей студентов в режиме однодневной и недельной учебной нагрузки / Э.С. Геворкян, С.М. Минасян, Ц.И. Адамян, А.В. Даян, Н.Н. Ксаджикян // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, №4. – С. 57–63.
3. Карелин А.А. Психологические тесты. – М.: Владос, 2000. – Т.1. – 312 с.
4. Ноздрачев А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, №6. – С. 95–101.
5. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: Кубань-Книга, 2007. – 143 с.

6. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 243 с.

7. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич, Е.Г. Потягайло, А.Г. Похотько // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 68–77.

8. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент № 86860 / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В. – 20 сентября 2009 года.

9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. – Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2000. – 672 с.

Рецензенты:

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар;

Перов Ю.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Министерства образования и науки РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 20.09.2011.

УДК 611.844.7

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ДИФФЕРОНОВ ГИАЛОЦИТОВ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

¹Рева И.В., ²Ямамото Т., ¹Рева Г.В.¹ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток,
e-mail: RevaGal@yandex.ru;²Университет Ниигаты, Ниигата, Япония

На материале глаза человека в различных возрастных группах с помощью иммуногистохимических методов установлено, что стекловидное тело глаза человека в пренатальном периоде проходит этапы развития клеточного, сосудистого и волокнистого витреума. Дефинитивное стекловидное тело глаза человека представлено особым видом оформленной волокнистой соединительной ткани, включающей клетки и межклеточное вещество. Межклеточное вещество имеет аргирофильный особо организованный фибриллярный остов, погружённый в основное вещество, телеобразное состояние которого обеспечено высокой концентрацией растворённого коллагена и гиалуроновой кислоты. Клеточный компонент включает различные по происхождению и функциональным особенностям диффероны. Фенотипирование дифферонов гиалоцитов глаза человека показало, что они в своём составе содержат фибробласты, макрофаги, антигенпредставляющие и тучные клетки.

Ключевые слова: стекловидное тело, витреальный остов, гиалоциты

PHENOTYPES THE HYALOCYTES DIFFERONS IN VITREOUS BODY OF THE HUMAN EYES

¹Reva I.V., ²Yamamoto T., ¹Reva G.V.¹Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;²University Niigata, Niigata, Japan

It was showed with helps of immune gistochemicals methods on material of the human eyes in different ages groups vitreous body in prenatal period has stages of development cells, vascularis and fibers structures of vitreum. Definitiv vitreous body in the human eyes are especially kinds fiber connective tissue are including cells and intracellular matrices. Intracellular matrices have argirophilies especially structures of fibers basis are lost in grounds substance, which are in hels condition are provide highly concentration of collagen and hialuronic acid. Cells component is includes different origin and functions especially differons. It was determined phenotypes of different hyalocytes there are fibroblasts, macrophages, antigen presentative and mast cells.

Keywords: vitreous body, hyalocytes, makrophags, mastocytes, fibroblast

Любое изменение стекловидного тела является универсальным повреждающим фактором, как для индукции патологии хрусталика, так и сетчатки, поэтому актуальность изучения гистофизиологии стекловидного тела не вызывает сомнений [15, 19]. Фатальная роль повышенного внутриглазного давления при глаукоме остаётся предметом острых дискуссий, как и индукция этой патологии изменениями в структуре стекловидного тела [1, 7, 16]. Тем не менее на сегодняшний день наиболее изучено стекловидное тело птиц и животных [10, 18], анализ имеющихся данных о гиалоцитах в стекловидном теле глаза человека показал практическое отсутствие морфологических доказательств их гистофизиологии. Многочисленные исследования этой структуры не только не решили все имеющиеся проблемы строения и регенерации витреума, они вызвали ряд вопросов по продукции витреальных волокон, которые требуют дальнейшего глубокого аналитического исследования [9].

Целью исследования явилось изучение фенотипов и дифферонной принадлежно-

сти гиалоцитов стекловидного тела, их значения в структуре витреума глаза человека.

Материал и методы исследования

Для изучения фенотипов гиалоцитов стекловидного тела глаза человека использовался материал, полученный при медицинских абортax, судебно-медицинских вскрытиях людей, погибших от травм; а также материал, полученный при оперативных вмешательствах по поводу посттравматической энуклеации глаз, в возрасте от 4-х недель внутриутробной жизни до 85 лет. Исследования проводили с помощью классического окрашивания гематоксилином и эозином, импрегнации серебром по Кахалю, а также метода иммунной гистохимии с применением маркёров CD68, CD163, CD204. Для анализа полученного материала использовали микроскоп Olympus Bx51 с цифровой камерой CD 25 и фирменным программным обеспечением.

Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, несмотря на различную локализацию антигена в клеточных структурах: мембраны, лизосомы, комплекс Гольджи.

С целью определения фенотипа иммунокомпетентных клеток методом иммунной гистохимии биоптаты фиксировали в 10%-м формалине на фосфатном буфере с pH 6,8–7,2 в течение 24-х часов, затем промывали в воде в течение 2-х часов и обезвожива-

ли в спиртах возрастающей концентрации в течение 1 часа в каждой порции. В спирте 96° выдерживали в течение 1, 2, 4-х часов, а затем помещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 минут, потом оставляли в последней порции на всю ночь. После этого материал помещали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 минут, а затем в сменах ксилола в термостате при 37 °С по 30 минут в каждой. После этого использовали смесь ксилола с парафином (1:1) при 56 °С по 20 минут в 2-х порциях, а затем в двух порциях парафина при 56 °С (по 1 часу в каждой порции), после чего проводили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в термостате при 37 °С, после чего производили срезы. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезвоживание) выполнялась на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигата (Япония). С помощью моноклональных антител (клон KP1, код №M 0814, лот 119) выявляли макрофаги по маркеру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах). Молекулярный клон CD68 показал, что семейство лизосомальных гликопротеинов с плазматическими мембранными белками играют роль в лизосомальном трафике и эндоцитозе, включая лизосомальные ассоциации мембранных протеинов 1 и 2 (LAMP- 1 и LAMP-2). Для маркировки CD163 использовали клон 10 D6, класс иммуноглобулинов G1; CD204 –мышинные моноклональные антитела, клон SRA-E5, класс иммуноглобулинов G1. Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором, с созданием водяной бани в течение одного часа. Часть препаратов была обработана в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммоль/л цитратный буфер с pH 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что стекловидное тело глаза человека (СТ) последовательно проходит следующие стадии развития:

- 1) эмбрионального мезенхимного клеточного (рис. 1 а, б);
- 2) плодного сосудистого, подвергающегося постепенному апоптозированию и запустеванию к 8-му месяцу плодного периода (рис. 1 в, г);
- 3) дефинитивного, или окончательно – волокнистого соединительно-тканного (рис. 1 д, е).

К моменту рождения витреум практически сформирован, находки эмбриональных сосудов могут быть связаны с отклонениями в развитии [8].

Сложность структурной организации фибриллярного стекловидного тела неодинакова в различных его отделах. Нами установлено, что существуют участки, которые

ограничены мембранами, имеющими толщину до 20 мкм, оптически пустые. Также отмечено, что основные более крупные волокна фибриллярного остова имеют продольное направление. Мелкие волокна толщиной 1 мкм и менее могут располагаться косопродольно, вплетаясь в более крупные. Фибриллы остова и растворённый коллаген наряду с гиалуроновой кислотой способствуют сохранению гелеобразного состояния и играют роль мягкого скелета витреума. По упорядоченному расположению волокон витреум можно отнести к оформленной волокнистой соединительной ткани. Нами отмечено, что волокна фибриллярного остова вплетаются в оболочки зрительного нерва в зоне диска, что обеспечивает высокую прочность контакта.

При анализе возрастных изменений волокнистого остова стекловидного тела было установлено, что количество волокон постепенно уменьшается, причём эта динамика вначале присуща волокнам преимущественно поперечного направления. Петли сети приобретают неправильный и неравномерный характер, что, по-нашему мнению, может быть связано с адаптацией клеток стекловидного тела на изменение физиологических условий и повышением их синтетической активности. В дальнейшем этот процесс будет сопровождаться истощением пластических свойств клеток стекловидного тела и соответственно уменьшением образования волокон остова стекловидного тела.

Нами установлено, что в составе стекловидного тела, кроме фибриллярного остова, идентифицируются клетки. Анализ собственных результатов показал, что расстояния между клетками стекловидного тела могут быть различными, это зависит от топографии их в СТ. Мы наблюдали неодинаковое количество клеток в разных участках СТ. Больше всего их в зоне, граничащей с цилиарным телом, а также на задней поверхности стекловидного тела. Мы установили, что клетки располагаются и вблизи отростков цилиарного тела, и около хрусталика, на заднем полюсе витреума вблизи сетчатки, либо на расстоянии 100 мкм от витреоретинальной границы. Наши результаты свидетельствуют о том, что количество клеток на 1 мм² среза достигает в среднем 7, а плотность клеток уменьшается в направлении к заднему полюсу и центру стекловидного тела.

Нами отмечена возрастная динамика снижения количества гиалоцитов у человека. С возрастом изменяется количественное соотношение клеток различной формы: в молодом возрасте преобладают круглые, с од-

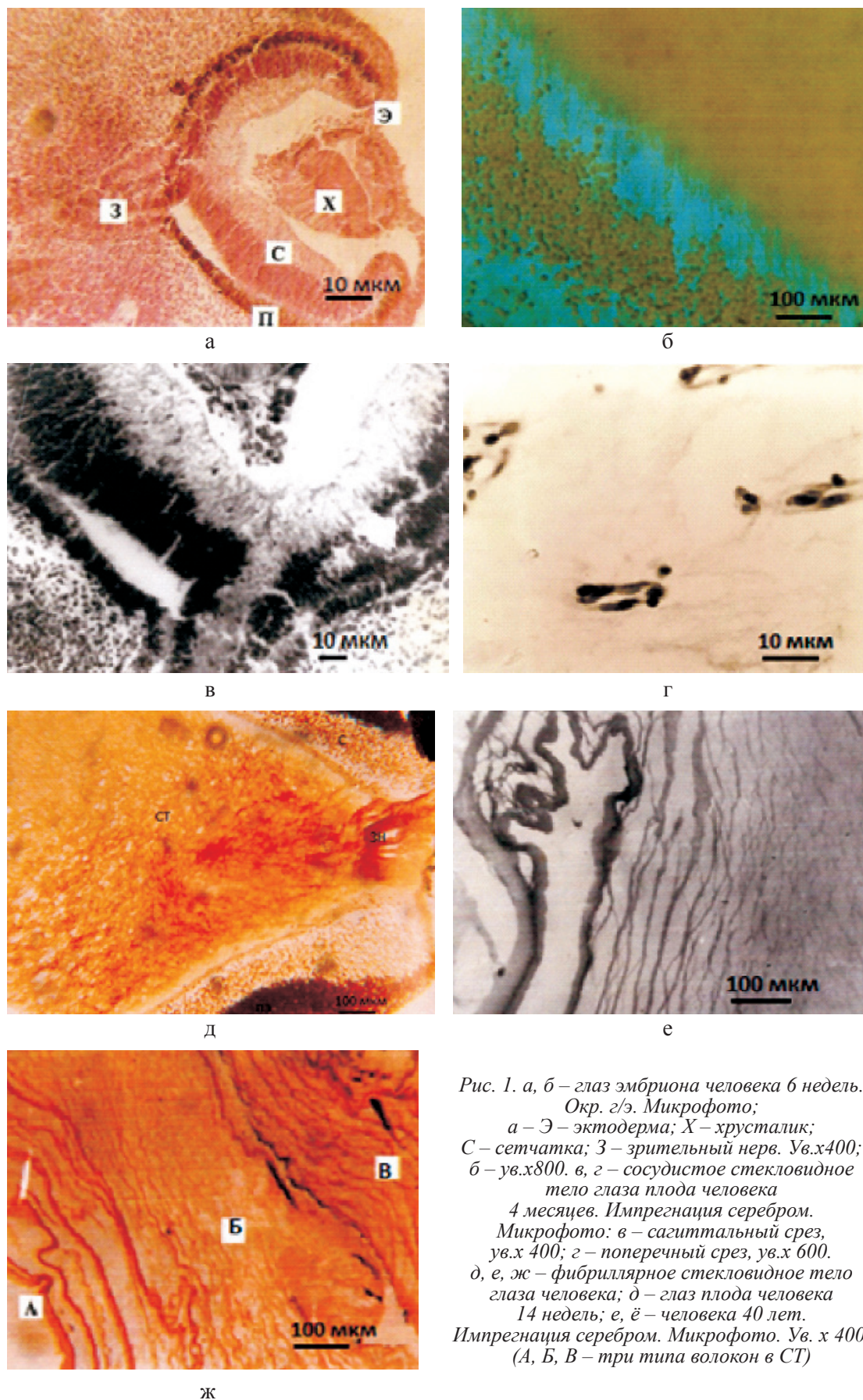


Рис. 1. а, б – глаз эмбриона человека 6 недель.

Окр. г/э. Микрофото;

а – Э – эктодерма; Х – хрусталик;

С – сетчатка; З – зрительный нерв. Ув.х400;

б – ув.х800. в, г – сосудистое стекловидное

тело глаза плода человека

4 месяцев. Импрегнация серебром.

Микрофото: в – сагитальный срез,

ув.х 400; г – поперечный срез, ув.х 600.

д, е, ж – фибриллярное стекловидное

тела человека; д – глаз плода человека

14 недель; е, ж – человека 40 лет.

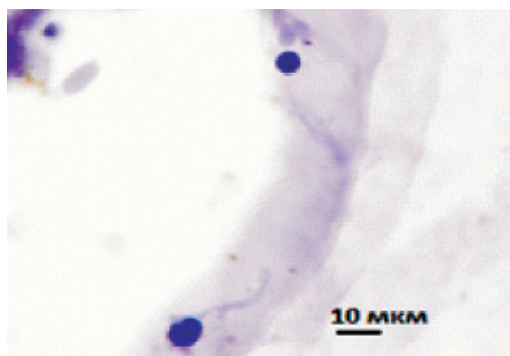
Импрегнация серебром. Микрофото. Ув. х 400.

(А, Б, В – три типа волокон в СТ)

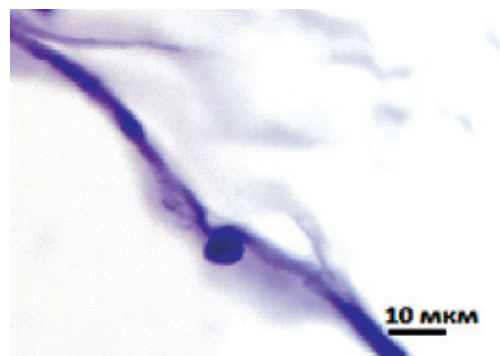
ним или более ядер, расположенные на периферии СТ; в зрелом возрасте увеличивается количество звёздчатых и веретенообразных, с контактирующими отростками, расположенные также в корковом слое; в стекловидном теле глаз пожилых людей преобладают

шарообразные клетки, с пузырьком в цитоплазме, располагающиеся центрально.

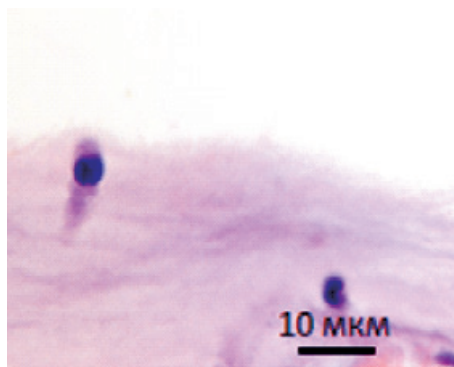
Установлено, что гиалоциты варьируются не только по величине и форме, но и взаимоотношениям с волокнистым остовом (рис. 2 а, б, в, г, д, е, ж).



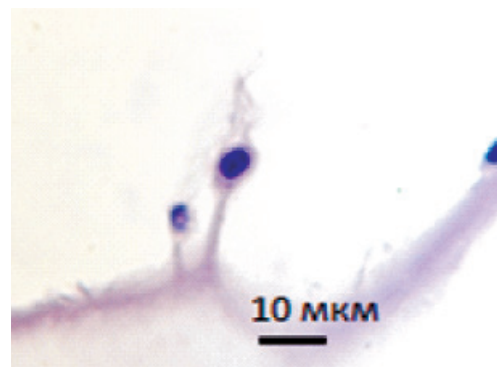
а



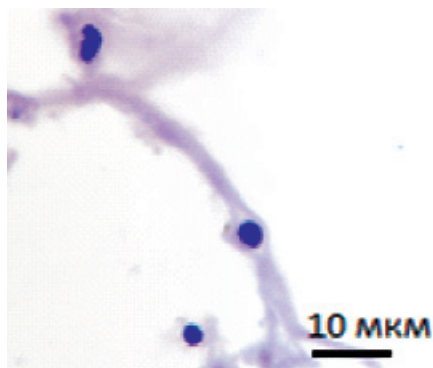
б



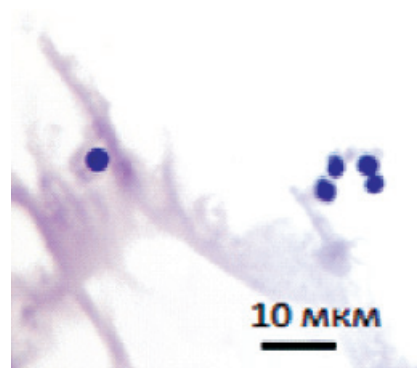
в



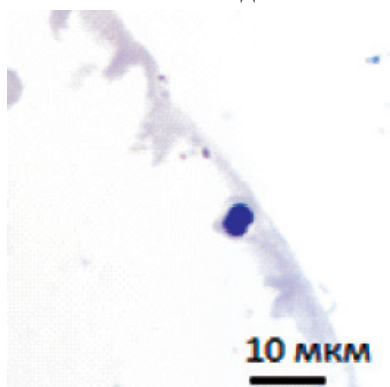
г



д



е



ж

Рис. 2. Клетки стекловидного тела глаза человека. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x 400

Мы выделили два типа клеток стекловидного тела глаза человека: I тип – клетки продуценты витреума, двух видов – А и Б; II тип клеток – лейкоциты.

По нашим данным, к первому типу относятся клетки, связанные с коллагеновым остовом СТ (группа А) и свободно расположенные в витреуме – (группа Б). Группа А имеет веретеновидную форму, клетки как бы впаяны в волокнистый остов стекловидного тела. Своим строением они напоминают Мюллеровы клетки сетчатки. Другая группа клеток – Б, располагающихся в витреуме свободно, характеризуется большими размерами, светлой цитоплазмой, базофильным ядром и свободным расположением в матриксе СТ. Эти клетки имеют фестончатые края и внешним видом напоминают фибробласты и фиброциты рыхлой волокнистой соединительной ткани. Форма клеток либо круглая, либо овальная, цитоплазма переходит в межклеточное вещество без чётких границ, мембрана клеток не идентифицируется. Ядра имеют круглую, овоидную, продолговатую, или бобовидную форму, размерами до 8 мкм. Мы предполагаем, что А группа I типа клеток – гиалоциты, возможно, нейроглиальной природы. Группа Б I типа клеток, по нашему мнению, относится к соединительно-тканым, происходящим из нейромезенхимы, окружающей витреальные эмбриональные сосуды – фиброциты и фибробласты. Клетки I типа являются продуцентами межклеточного матрикса витреума, его фибриллярного остова и основного вещества.

По нашим данным, II тип клеток морфологически соответствует лейкоцитарному пулу. Так как они по природе своей являются лейкоцитами, они легко изменяют форму, образуя отростки. В центре стекловидного тела, где больше влаги, эти клетки подвергаются вакуолизации, превращаясь в пузырьчатые. Наличие их в преобладающем количестве у людей старших возрастных групп связано с тем, что стекловидное тело пожилых больше разжижено, чем у детей. Можно рассматривать пузырьчатые клетки как дегенеративную форму лейкоцитов [5]. Нами установлено, что II тип клеток, расположенных свободно между петлями коллагеново-волокнистого остова, производные стволовой клетки крови (СКК). С помощью иммунной гистохимии мы выявили, что в стекловидном теле глаза человека присутствуют различные клеточные диффероны стволовых клеток крови. Часть клеток в нашем исследовании маркируется CD163, что свидетельствует об их моноцитарном происхождении и фагоцитарной функции (рис. 3 а, б). Идентифицируются клетки с

маркировкой фибробластов (рис. 3 в), тучных клеток CD204 (рис. 3 г), а также клетки CD 68 (рис. 3 д,е), маркировка которых свидетельствует об антигенпрезентирующей функции и принадлежности к интерстициальным дендритным клеткам.

Хотя СТ не способно репаративно регенерировать после витрэктомии, это становится возможным после ауто- и гетеротрансплантации гиалоцитов.

По данным некоторых авторов, митозы в нормально развивающемся органе зрения в клетках стекловидного тела не обнаруживаются [5, 8, 10]. В нашем исследовании клетки располагаются группами по 2–3, либо одиночно. Нами установлено, что пролиферативная активность клеток изменяется в процессе развития глаза и находится в зависимости от того, какой этап онтогенеза рассматривался. В эмбриональный и плодный период пролиферативная активность клеток стекловидного тела достаточно высокая, после рождения она снижается, затем находится на примерно одинаковом уровне до 45 лет. После 45 лет фигуры митоза в клетках стекловидного тела наблюдались как очень редкое явление.

Это свидетельствует о том, что стекловидное тело может подвергаться репаративной регенерации, если оно повреждается и утрачивается частично. Возрастная инволюция стекловидного тела заключается в образовании в нём различной величины полостей, содержащих жидкие фракции. К инволюционным изменениям относится нитчатая деструкция, проявляющаяся уже после 20 лет, нарастающая после 40 лет. Связано это, по нашему мнению, с возрастным снижением синтетических и пролиферативных свойств гиалоцитов – собственных клеток стекловидного тела глаза человека.

Многие авторы утверждают, что стекловидное тело не имеет структуры, которую можно изучать микроскопически. Worst рассматривал витреум в качестве секрета клеток и считал выявляемые волокна артефактом [1]. Теории строения витреума альвеолярная, ламеллярная, радиально-секторальная, согласно нашим данным, являются несостоятельными, в отличие от фибриллярной, с которой согласуются полученные нами результаты. При этом трактовка волокнистого стекловидного тела не может быть однозначной. Расположение, толщина и направление волокон стекловидного тела наводят на мысль об их роли не только как поддерживающей структуры, но и об участии в гидродинамике глаза, а также в зрительных функциях посредством правильного распределения светового потока в сагитальном направлении.

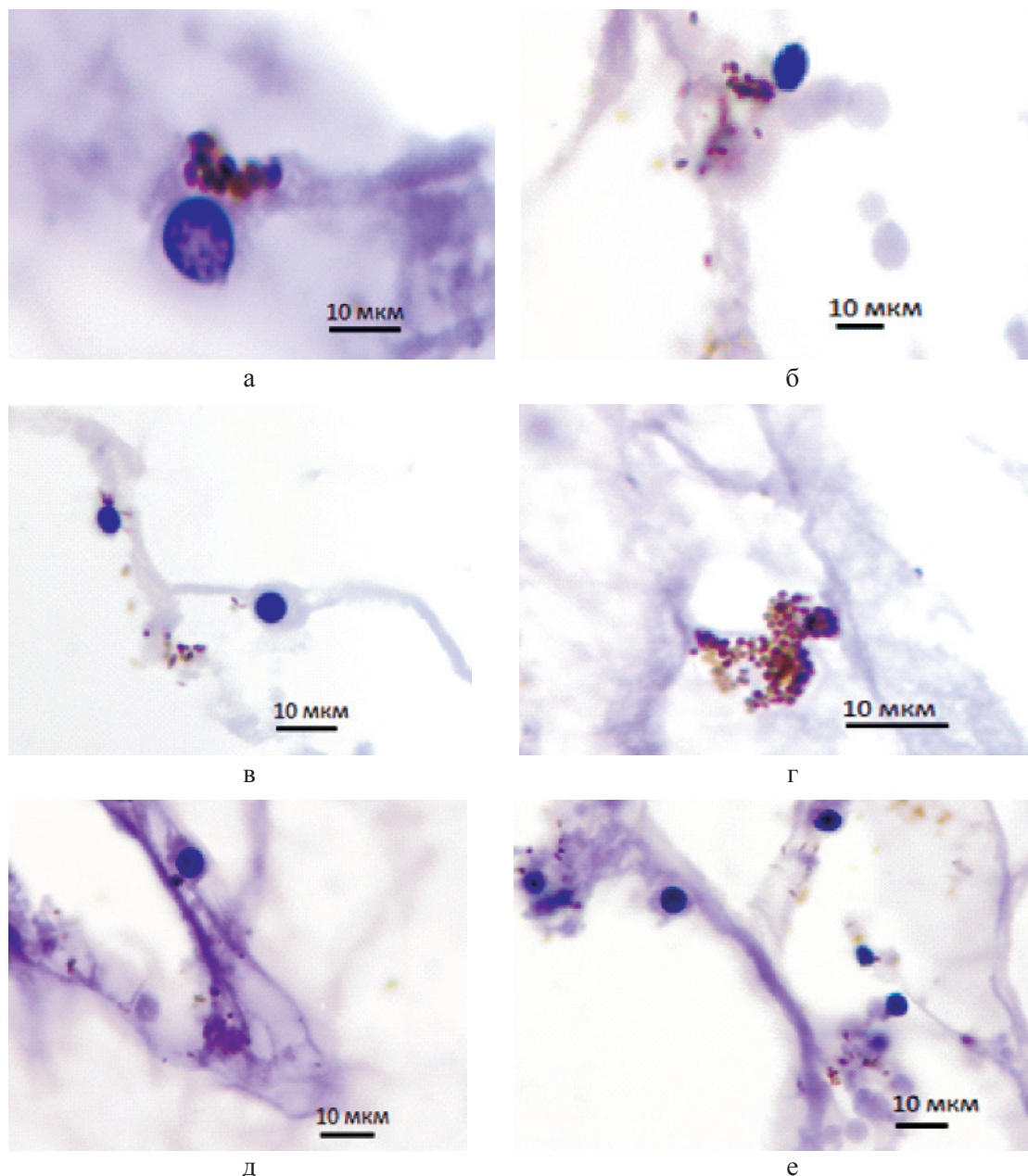


Рис. 3. Клетки стекловидного тела глаза человека. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув. х 400

Распространённые гипотезы Мейера, Смита и Галлардо о продукции гиалуроновой кислоты в витреум клетками цилиарного тела (ЦТ) базировались на данных об отсутствии в СТ клеток. Исследования по определению концентрации гиалуроновой кислоты в передней, задней и периферических частях СТ показали, что содержание её вблизи цилиарного тела составляет лишь половину концентрации, имеющейся в заднем отделе стекловидного тела. Противоречит этим данным Shweer (2003), который не обнаружил определённой закономерности в количественном соотношении гиалуроновой кислоты в центре и на периферии

СТ. Зато очень важным является факт обнаружения значительного количества белков в заднем полюсе глаза по сравнению с передним отрезком стекловидного тела. Если бы функцию образования стекловидного тела после повреждения или его утраты выполняло цилиарное тело (ЦТ), такая регенерация была бы возможна за счёт его функционирования. К сожалению, этого не происходит. Следовательно, эпителий отростков ЦТ в процессах регенерации СТ не участвует. Это подтверждает функцию витреальных клеток в выработке межклеточного матрикса. Вопрос о наличии коллагена в составе остова стекловидного тела являет-

ся постоянным предметом обсуждения многих исследователей [3, 11, 20]. Очевидно, это связано с тем, что приготовить гистологические препараты СТ представляется очень трудным, иногда практически невозможным. Мы в своей работе столкнулись с проблемами при фиксации, когда трехкратно уменьшающиеся в объеме структуры глаза могут потерять анатомо-топографические взаимоотношения, соответствующие прижизненным, и, тем более, уже при изготовлении препаратов, вследствие неодинаковой плотности всех оболочек глаза, особенно при проводке материала по спиртам. В отличие от импрегнации серебром, обычные методы окрашивания показывают однородную структуру стекловидного тела. Мы это связываем с тем, что коллагеново-волоконистый остов имеет тот же показатель преломления, что и основное вещество, в которое они погружены, поэтому при обычных методах окрашивания они не выявляются [17]. Мнение исследователей, утверждающих об отсутствии фибриллярного остова в составе витреума, основано на результатах, которые были получены с помощью забора материала иглами с очень маленьким диаметром. Это могло послужить причиной получения неверного представления о структуре СТ, так как, естественно, что при этом элементы остова не могли попасть в состав вытяжки, а только растворенный коллаген. Современными биохимическими, биофизическими и гистологическими электронномикроскопическими исследованиями установлено, что так называемый остаточный протеин остова стекловидного тела, является сложным белковым комплексом, в состав которого входит коллаген [6, 14]. Неоднородность остаточного протеина подтверждается исследованиями о содержании в нем гексозаминов, которые составляют, по различным данным, от 0,1 до 3–4%. Многие авторы считают коллаген многофазной системой, в которую входят белково-полисахаридные комплексы – растворимый проколлаген и нерастворимый колластролин. В патологических условиях прочные связи проколлагена с колластролином ослабевают, и он может быть расщеплен коллагеназой.

Современное состояние вопроса структуры стекловидного тела глаза человека свидетельствует об отсутствии убедительных морфологических данных в пользу присутствия в нем гиалоцитов, поэтому является предметом острых дискуссий. Wayne J. (2003) не находил клеток в стекловидном теле глаза человека [20]. Balazs E.A., Toth L.Z., Ozanics V. (1980) указывают на то, что клетки стекловидного тела присутствуют только в корковом слое СТ глаза животных [3].

В наших исследованиях, в отличие от результатов Rittig M., Flügel C., Prehm P., (1993), Uehara M., Yamagawa T., Kitagawa H. Yamada (1996), проводивших свои эксперименты на различных животных, установлено, что клетки стекловидного тела глаза человека локализируются не только в корковом слое СТ [2, 5, 14]. Увеличение СТ во время роста глаза животных, согласно данных Yamada (1967), сопровождалось относительным уменьшением числа клеток – оно составляло в среднем 50 на единицу площади. Подобная динамика наблюдалась нами при изучении возрастных особенностей витреума человека.

Мезодермальная концепция происхождения витреума Sholler и Lieberculhn уступила место эктодермальной теории Tornatola, связывающей его образование с сетчаткой. Затем была подтверждена концепция аналогии мягкой мозговой оболочки, преформированной в стекловидное тело в специфических условиях глаза Redslope и Gartner [1]. Гипотезы, авторы которых пытались связать продукцию стекловидного тела с клеточными элементами, не находили подтверждения. Транссудативная теория Kessler, теория базальной мембраны Frans, секреторная концепция Vensen и Granacher, экто-мезодермальная Studnitska рассматривают стекловидное тело как продукт транссудации, секреции или преформирования эмбриональных витреальных сосудов и межклеточного вещества.

Szirmai и Balazs Hamburg, Seaman, Storm, Gartner выделяли среди клеток стекловидного тела глаза животных гиалоциты и фиброциты (фибробласты), при этом Balazs считает их различными клетками, а Francois относит их к одному типу клеток на разных стадиях развития [3, 9, 10]. Следует отметить, что и сегодня генез гиалоцитов окончательно не выяснен. Boltz-Nitulescu G., Grabner G., Förster O. предположили, что данные клетки СТ являются гематогенными производными [8, 9]. Balazs, Teng, Horven (1980) их возникновение связывают с эмбриональными сосудами, нейроэктодермой или с блуждающими клетками типа лейкоцитов. Kita T., Hata A. (2007) относят их к микроглии, считая производными моноцитов [11]. Mashemer (1975) высказал мысль о пигментных клетках сетчатки, как о возможном источнике гиалоцитов. Концепция Balazs, утверждающая костномозговое происхождение ретикулярных клеток СТ, в дальнейшем превращающихся в гиалоциты, ранее спорная, сегодня получает подтверждение благодаря маркерам клеток-предшественников и активированных моноцитов, которые идентифицируются в витреуме и

других структурах глаза [2, 16]. По нашему мнению, выявленные в нашей работе клетки иммунофагоцитарного звена играют важную роль в физиологической и репаративной регенерации стекловидного тела. Мы придерживаемся выводов Newsome (1976) Francois (1978) о нейроглиальном и нейромезенхимном происхождении гиалоцитов I типа, связанных с фибриллярным остовом и свободных, тем более, что, по данным литературы, обнаружение в них синтеза ретикулина и коллагена свидетельствует в пользу их функций продукции остова витреума. Это служит дополнительным подтверждением о присутствии в стекловидном теле различных клеточных дифферонов. Можно считать, что функционирование органа зрения в условиях иммунодефицита, свойственного его бессосудистым структурам [21], способствует выполнению антигенпрезентации резидуальными клетками стекловидного тела.

Таким образом, по нашим собственным данным и данным литературы, локализация, морфологическое строение и функции гиалоцитов указывают на их важную роль в развитии и функционировании СТ и органа зрения в целом.

Выводы

В нашем исследовании стекловидное тело глаза человека образовано особым видом оформленной соединительной ткани, представленной различными по происхождению и функциям клеточными дифферонами и межклеточным веществом, состоящим из основного гелеобразного вещества, в которое погружены фибриллы правильно организованного коллагеново-волоконистого остова.

Возможность культивирования гиалоцитов, по нашему мнению, открывает перспективы изучения их гисто- и морфогенеза, а также использования культуральных гиалоцитов для лечения некоторых болезней глаза; что требует, несомненно, дальнейших исследований.

Список литературы

1. Рева Г.В. Развивающийся глаз. – Владивосток: Дальпресс, 1998. – 252 с.
2. Рева Г.В., Филина Н.В., Гапонько О.В. Роль иммунофагоцитарного звена в механизмах развития передней камеры глаза человека // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 67–72.
3. Рева Г.В., Рева И.В., Ямамото Т. Структура стекловидного тела глаза человека // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 65–69.
4. Balazs E.A., Toth L.Z., Ozanics V. Cytological studies on the developing vitreous as related to the hyaloid vessel system. Albrecht Von Graefes Arch. Klin // Exp. Ophthalmol. – 1980. – №213(2). – P. 71–85.
5. Bishop P.N. Structural macromolecules and supramolecular organization of the vitreous gel // Prog. Retin eye res. – (2000). – №19. – P. 323–344.

6. Boltz-Nitulescu G., Grabner G., Förster O. Macrophage-like properties of human hyalocytes // Adv. Exp. Med. Biol. – 1979. – №121B. – P. 223–8.

7. Bryan P. Toole Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue Nature Reviews Cancer 4, 528-539 (30 June 2004) doi:10.1038/nrc1391.

8. Hyalocytes in tissue engineering / S. Els, A. Gopferich, C. Framme, J. Heilman // Adv. exp. Med. Biol. – 2006. – Fisher J.P.(ed), 585.

9. Vascular endothelial growth factor expression by hyalocytes and its regulation by glucocorticoid / Y. Hata, Y. Sassa, T. Kita, M. Miura, K. Kano, S. Kawahara, R. Arita, S. Nakao, J.L. Shih, T. Ishibashi // Br. J. Ophthalmol. – 2008 Nov. – №92(11). – P. 1540–4.

10. François J., Verbraeken H., Victoria-Troncoso V. Transplantation of hyalocytes after pars plana vitrectomy // Mod. Probl. Ophthalmol. – 1979. – №20. – P. 164-8. No abstract available.

11. François J., Verbraeken H., Victoria-Troncoso V. Hyalocytes transplantation after pars plana vitrectomy (author's transl) // J. Fr. Ophthalmol. – 1979, Aug-Sep. – №2(8-9). – P. 459-61. French.

12. Functional characteristics of connective tissue growth factor on vitreoretinal cells / T. Kita, Y. Hata, M. Miura, S. Kawahara, S. Nakao, T. Ishibashi // Diabetes. – 2007, May. – №56(5). – P. 1421–8.

13. Lei K., Wang N., Wang L., Wang B. Morphological changes of the anterior segment after laser peripheral iridotomy in primary angle closure. Eye 23, 345–350 (7 December 2007) doi:10.1038.

14. Li Songlin, Kelly Stephen J., Lamani Ejvis, Ferraroni Marta, Jedrzejak Mark J. Structural basis of hyaluronan degradation by hyaluronate lyase. The EMBO Journal 19, 1228–1240 (15 March 2000).

14. Los L.I. The rabbit as an animal model for post-natal vitreous matrix differentiation and degeneration. Eye 22, 1223–1232 (7 March 2008).

15. The characterisation of hyalocytes the origin, phenotype and turnover / H. Qiao, T. Hisatomi, K.N. Sonoda, S. Kura, Y. Sassa, S. Kinoshita, T. Nacamura, T. Sakamoto, T. Ihibata // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – №89. – P. 513–517.

16. Rasier R., Artunay O., Yuzbasioglu E., Sengul A., Bahcecioglu H. The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. Eye (12 December 2008).

17. Hyaluronan synthase immunoreactivity in the anterior segment of the primate eye / M. Rittig, C. Flügel, P. Prehm, E. Lütjen-Drecoll // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 1993 Jun. – №231(6). – P. 313–7.

18. Uehara M., Yamagawa T., Kitagawa H. Morphological studies of the hyalocytes in the chicken eye: scanning electron microscopy and inflammatory response after the intravitreal injection of carbon particles // J. Anatomy. – 1996). – №188, pt 3. – P. 661–669.

19. Snead D.R.J., James S., Snead M.P. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. Eye 22, 1310–1317 (14 March 008).

20. Wayne J. Streilein Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. Nature Reviews Immunology, 3, 879–889 (31 October 2003) doi: 10.1038/nri1224 Review.

Рецензенты:

Ломакин А.В., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток;

Усов В.В., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 01.08.2011.

УДК: 616 – 053.3 – 084: 313.13 (470.16)

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Романкова Ю.Н., Аджигеримова Г.С., Ярославцев А.С.

*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», Астрахань,
e-mail: yarastr@mail.ru*

Проведено исследование первичной заболеваемости детей Астраханской области в динамике с 2000 по 2009 гг. Результаты анализа показали, что в среднем за период наблюдения уровень первичной заболеваемости детей в Астраханской области был ниже, чем в среднем по Российской Федерации. Динамика первичной заболеваемости детей в целом по области за период наблюдения характеризовалась выраженной и статистически достоверной тенденцией к росту практически по всем классам болезней. Достоверными тенденциями к росту показателя характеризовались 4 административные территории, еще 4 территории характеризовались формирующимися тенденциями к росту и на 5 территориях показатели заболеваемости были стабилизированы в динамике.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, дети

THE BASIC TENDENCIES OF INITIAL DISEASE OF CHILDREN IN THE ASTRAKHAN AREA

Romankova J.N., Adzhigerimova G.S., Yaroslavtsev A.S.

Astrakhan state medical academy, Astrakhan, e-mail: yarastr@mail.ru

The research of initial childhood disease has been carried out in the Astrakhan region in the time course from 2000 to 2009. The results of the analysis have shown that on the average during the period of supervision the level of initial childhood disease in the Astrakhan region was lower, than on the average over the Russian Federation. Dynamics of initial childhood disease as a whole in the region during the period of supervision was characterized by expressed and statistically authentic tendency to increase practically on all classes of illnesses. Authentic tendencies to grow in the rate were characterized in 4 administrative territories, 4 more territories were characterized by formed tendencies to grow and the rate of disease has been stabilized in dynamics in 5 territories.

Keywords: initial disease, children

В последние годы значительно возросло понимание роли состояния окружающей среды как важнейшего фактора, определяющего качество здоровья населения [4].

В широкой литературе обсуждается проблема вредного влияния загрязнений окружающей среды на здоровье человека. Тем не менее следует признать, что эта важная для России проблема встречает до сих пор противоречивое толкование и недостаточно серьезную оценку.

Следует отметить и тот факт, что при освещении и обсуждении проблемы экологического неблагополучия в стране мы, как правило, концентрируем внимание на загрязнение окружающей среды и упускаем из вида проблему загрязнения внутренней среды организма людей, проживающих в экологически опасных регионах. А между тем степень загрязнения внутренней среды организма человека достигает столь высоких значений, что не может не вносить весомый вклад в возникновение, развитие и особенности течения экологически обусловленных заболеваний населения, проживающего на территориях экологического риска [1, 2].

Как показали многочисленные исследования, проводившиеся в различных регионах страны, выявляется достаточно убедительная связь между показателями загрязнения

окружающей среды и увеличением частоты болезней системы органов дыхания, пищеварения, кожи, эндокринных заболеваний, аллергических процессов и иммунодефицитных состояний; возрастанием числа осложнений беременности, спонтанных выкидышей, врожденной патологии, перинатальной и детской смертности, смертности от болезней крови, печени, онкологических заболеваний и т.д. При этом содержание в организме человека таких опасных для здоровья человека загрязнителей, как тяжелые металлы, пестициды, диоксины, полихлордифенилы и др., нередко превышает допустимые концентрации в десятки и более раз [1].

Пути сбережения общественного здоровья должны базироваться на научных данных и законах его формирования [3, 5]. Сложившаяся ситуация требует выработки новых, эффективных подходов к изучению здоровья и организации медицинской помощи населению.

Материал и методы исследований

Источником информации являлась отчетная документация Министерства здравоохранения Астраханской области.

Уровни показателей рассчитывались по общепринятой методике как интенсивные. Структура смертности детей рассчитывалась по классам МКБ 10-го пересмотра.

Для описания тенденций динамики показателей применялся метод корреляционно-регрессионного

анализа. В качестве аппроксимирующей функции использовалось уравнение типа $y = a + bx$. Учитывались и такие характеристики, как коэффициент корреляции « r » и коэффициент детерминации « D ». Величина « r » в данном случае позволяет оценить выраженность имеющейся тенденции.

В качестве характеристики интенсивности изменения показателя рассчитывалась величина среднегодового темпа прироста (СГТП).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень первичной заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет по Астраханской области в среднем за весь период наблюдения составил 1483,4 на 1000, что являлось ниже, чем по Российской Федерации (1664,4 на 1000) (рис. 1).

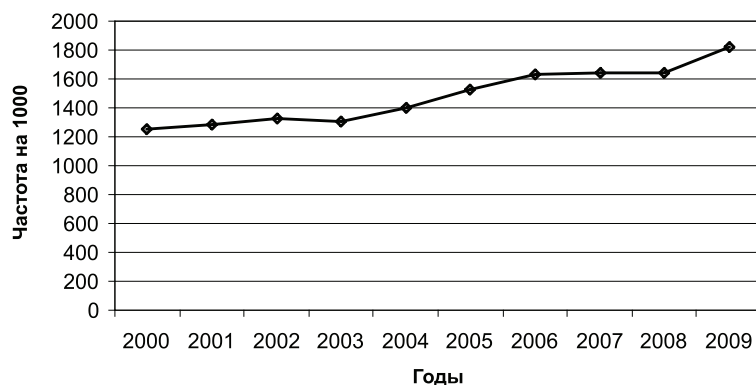


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости детей от 0–14 лет в Астраханской области за период с 2000 по 2009 г.

Ведущие места занимали болезни органов дыхания – 931,3 на 1000, некоторые инфекционные и паразитарные болезни – 91,5 на 1000, травмы и отравления – 78,5 на 1000, болезни кожи и подкожной клетчатки – 69,9 на 1000 и болезни органов пищеварения – 48,1 на 1000.

Динамика первичной заболеваемости детей за период наблюдения характеризовалась выраженной и статистически достоверной тенденцией к росту ($b = +62,6$; $r = -0,96$; $D = 92,8\%$; $p = 0,000007$). Практически все классы болезней характеризовались выраженными и статистически достоверными тенденциями к росту показателя (b = от $+0,22$ до $+37,4$; r = от $+0,72$ до $+0,94$; D = от $52,1\%$ до $90,1\%$; p = от $0,01$ до $0,00002$). Формирующейся тенденцией к снижению показателя характеризовались болезни системы кровообращения ($b = -0,13$; $r = -0,51$; $D = 26,9\%$; $p = 0,1$). Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, болезни крови и болезни эндокринной системы были стабилизированы в динамике.

Анализ среднегодового темпа прироста показал, что в среднем по области он составлял $(+4,2\%)$. Наиболее интенсивно увеличивались болезни нервной системы $(+12,4\%)$, отдельные состояния, возникающие в перинатальный период $(+12,0\%)$, врожденные аномалии развития $(+10,0\%)$, психические расстройства $(+9,4\%)$, травмы и отравления $(+9,2\%)$ и новообразования $(+8,1\%)$. Наиболее интенсивно снижались болезни системы кровообращения $(-3,2\%)$.

Анализ первичной заболеваемости детей по территориям Астраханской области в среднем за период наблюдения показал, что ведущее место занимал г. Знаменск – 1911,7 на 1000. На втором месте находился Харабалинский район – 1880,8 на 1000, на третьем – Ахтубинский район – 1783,6 на 1000, на четвертом – г. Астрахань – 1550,5 на 1000 и на пятом – Володарский район – 1513,1 на 1000. При этом на последнем месте по заболеваемости находился Камызякский район, составляя 1012,9 на 1000 детей (рис. 2).

Хотелось бы отметить, что по территориям области, имеющим наибольший уровень заболеваемости, проходят две автомобильные трассы федерального значения. На территориях, имеющих уровень заболеваемости ниже среднеобластного, отсутствует столь интенсивное автомобильное движение.

Динамика первичной заболеваемости в целом по Астраханской области характеризовалась выраженной и статистически достоверной тенденцией к росту ($b = +62,6$; $r = +0,96$; $D = 92,8\%$; $p = 0,000001$). То же можно сказать и о Российской Федерации, где рост первичной заболеваемости детей также имел выраженную и статистически достоверную тенденцию ($b = +47,9$; $r = +0,99$; $D = 98,1\%$; $p = 0,0000003$).

В результате анализа динамики первичной заболеваемости детей по административным территориям Астраханской области установлено, что выраженными и статистически достоверными тенденциями к росту показателя характеризовались 4 территории

из 13: Камызякский, Красноярский, Харабалинский районы и г. Астрахань (b = от +41,6 до +98,3; r = от +0,72 до +0,95; D = от 52,1 до 91,6%; p = от 0,01 до 0,00001). Формирующимися тенденциями к росту показателя характеризовались также 4 территории:

Лиманский, Приволжский, Черноярский районы и г. Знаменск (b = от +16,2 до +37,9; r = от +0,36 до +0,67; D = от 13,6 до 44,9%; p = от 0,2 до 0,03). Показатели заболеваемости на 5 административных территориях были стабилизированы в динамике.

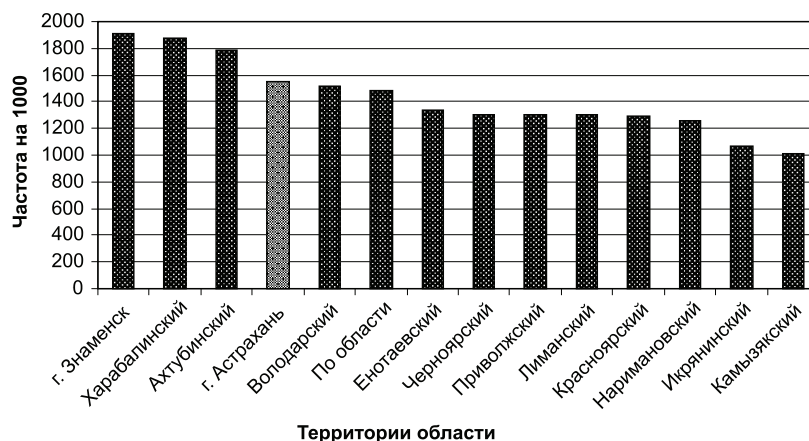


Рис. 2. Ранжирование территорий Астраханской области по уровню первичной заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет

Анализ среднегодового темпа прироста показал, что наиболее интенсивно заболеваемость росла в г. Астрахани (+6,3%). На втором месте находился Камызякский район – (+4,1%), на третьем – Красноярский – (+3,9%), на четвертом – Харабалинский – (+3,2%) и на пятом – Черноярский район – (+2,9%).

Исходя из приоритетности рисков возникновения экологически обусловленных заболеваний при воздействии на организм окислов серы, окиси углерода, окислов азота и др. загрязнителей атмосферного воздуха, нами были проанализированы по тер-

риториям Астраханской области болезни органов дыхания.

Анализ первичной заболеваемости органов дыхания показал, что в среднем за период наблюдения ведущее место занимал г. Знаменск – 1288,7 на 1000. На втором месте находился Харабалинский район – 1209,4 на 1000, на третьем – Ахтубинский – 1172,8 на 1000, на четвертом – г. Астрахань – 960,6 на 1000 и на пятом – Володарский район – 943,9 на 1000. По Российской Федерации уровень данного класса болезней в среднем составлял 981,1 на 1000 (рис. 3).

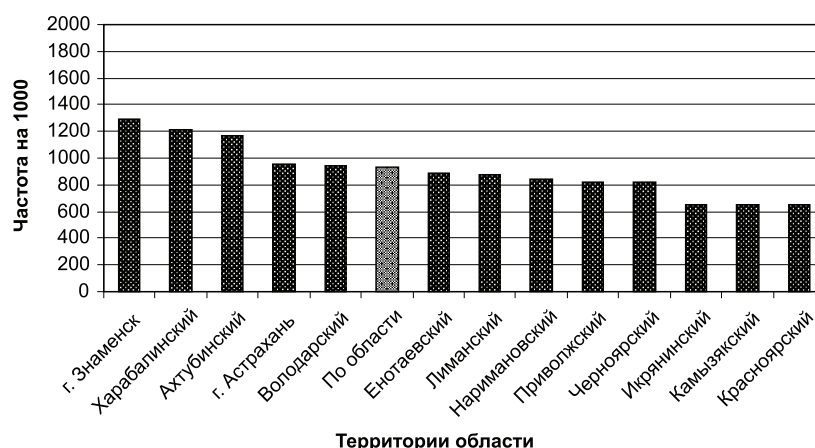


Рис. 3. Ранжирование территорий Астраханской области по уровню первичной заболеваемости органов дыхания детей в возрасте от 0 до 14 лет

Регрессионный анализ показал, что выраженными и статистически достоверными тенденциями к росту болезней органов дыхания характеризовались 3 территории:

Камызякский, Харабалинский районы и г. Астрахань (b = от +26,0 до +52,1; r = от +0,74 до +0,88; D = от 54,5 до 77,9%; p = от 0,01 до 0,0007). Формирующимися тенден-

циями к росту характеризовались 6 территорий: Красноярский, Лиманский, Наримановский, Приволжский, Черноярский районы и г. Знаменск (b = от +15,6 до +28,9; r = от +0,36 до +0,66; D = от 12,9 до 43,4%; p = от 0,3 до 0,03). Показатели остальных 4 территорий – Ахтубинский, Володарский, Енотаевский и Икрянинский районы были стабилизированы в динамике.

Наиболее интенсивно заболеваемость органов дыхания росла в г. Астрахани (+5,4%). На втором месте находился Красноярский район (+4,4%), на третьем – Камызякский район (+4,0%), на четвертом – Черноярский район (+3,5%) и на пятом – Харабалинский район (+3,4%).

Заключение

Таким образом, в результате анализа установлено, что в среднем за период наблюдения уровень первичной заболеваемости детей в Астраханской области был ниже, чем в среднем по Российской Федерации. Динамика первичной заболеваемости детей в целом по области за период наблюдения характеризовалась выраженной и статистически достоверной тенденцией к росту практически по всем классам болезней. Анализ динамики первичной заболеваемости по территориям области показал, что заболеваемость на четырех администра-

тивных территориях из тринадцати характеризовалась выраженной и статистически достоверной тенденцией к росту.

Список литературы

1. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. (Печальный опыт России). – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 230 с.
2. Здоровье детей России / под ред. А.А. Баранова. – М., 1999.
3. Овчаров В.К., Быстрова В.А. Сов. здравоохран. – 1978. – № 9. – С. 43–52.
4. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Окружающая среда и здоровье населения: Региональная экологическая политика: проект пособия. – М.: ЦЭПР, 2003. – 149 с.
5. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения. Т. 1 / Ю.П. Лисицын, Е.Н. Шиган, И.С. Случанко и др.; под ред. Ю.П. Лисицына. – М., 1987.

Рецензенты:

Симонов С.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского института ГОУ ВПО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Министерства образования и науки РФ, г. Тамбов;

Кирюшин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой профильных гигиенических дисциплин ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 27.09.2011.

УДК 616.43/45:616.71-001.5-007.234

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ В ИЗМЕНЕНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ТРАВМ И УРАВНИВАНИЯ ДЛИНЫ КОНЕЧНОСТЕЙ

Свешников А.А.

Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития РФ», Курган, e-mail: asveshnikov@mail.ru; www.ilizarov.ru

На протяжении 35 лет в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза 40000 больных с переломами конечностей, а также при уравнивании длины укороченной конечности установлено, что причинами замедленного течения репаративного костеобразования и деминерализации скелета являются: а) повышенная концентрация паратиреоидного гормона, так как формируется регенерат, а не кость. В силу циркуляции гормона в крови происходит деминерализация трабекулярной ткани во всем скелете; б) сниженная двигательная активность и поэтому существенное ослабление микровибрации мышечных волокон в месте травмы и во всем сегменте. В силу этого затруднена доставка питательных веществ к костным клеткам; в) ослаблен микровибрационный фон всего тела, что ухудшает питание клеток печени, почек, спинного мозга и снижает образование всех необходимых для репаративного процесса ингредиентов; г) функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы особенно в процессе старения; д) уменьшенная концентрация половых гормонов при нарушениях менструального цикла; е) меньшее, чем в норме, потребление белка с пищей, а также минеральных веществ. Пришли к суждению, что при учете всех вышеуказанных факторов возможно формирование полноценной кости, а не регенерата. Регенерат формируется только в силу неполноценного обеспечения репаративного процесса необходимыми ингредиентами.

Ключевые слова: переломы, остеопороз, уравнивание длины конечности

THE MAIN LEGITIMACIES IN FLUCTUATION OF MINERAL TIGHTNESS OF BONES OF THE ATOMY AFTER INJURIES AND EQUALIZATION OF THE LENGTH OF EXTREMITIES

Sveshnikov A.A.

Federal state institution «Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: asveshnikov@mail.ru; www.ilizarov.ru

For over 35 years in the process of treatment method of čreskostnogo osteosinteze 40000 patients with fractures of the limbs, as well as to equalize the length of the shorter limbs found that the causes of the slow flow of the bone forming reparativnogo demineralization and skeleton are: a) the increased concentration of paratireoidnogo hormone, because it is formed, rather than regenerate due to bone hormone in the blood circulation is demineralizaciâ trabekulárnoj tissue around the skeleton; b) decreased motor activity and therefore significantly reducing-vibration muscle fibres in the place of injury and in the segment. This hampered the delivery of nutrients to the cells of the bone; in the background mikrovibracionnogo weakening of the entire body, thereby aggravating the power cells of the liver, kidneys, spine and reduces the formation of all the necessary ingredients for reparativnogo process; g) functional tensions of the cardiovascular system, especially in the process of ageing; h) reduced concentration sex hormones in the menstrual irregularities; g) less than the normal consumption of dietary protein and mineral substances. Came to the judgment, that, taking into account all the above factors may be creating full bone and not regenerate. Regenerate a defective only because the reparativnogo process necessary ingredients.

Keywords: bone fracture, osteoporosis, call length, limb

Сейчас во многих странах мира реализуются задачи совершенствования лечения множественных переломов, особенно проксимальной трети бедренной кости, которые приводят не только к высоким показателям летальности, но и социальной дезадаптации. Остро стоит вопрос об улучшении тактики лечения переломов. Говоря в целом, патология костно-мышечной системы относится к ряду наиболее значимых медицинских проблем с выраженным влиянием на экономику общества во всем мире. Поэтому важно выяснить основные закономерности в изменении минеральной плотности костей после травм и уравнивания длины конечностей.

Материал и методы исследований

На протяжении 35 лет в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза 40000 больных с пере-

ломами конечностей в возрасте 18–55 лет, а также при уравнивании длины укороченной конечности (возраст больных – $14,9 \pm 1,5$ года, анатомическое укорочение сегмента составляло $5,9 \pm 2,1$ см) проводилось всестороннее обследование больных. Минеральную плотность костей (МПК) определяли на двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США) серии DPX, модель NT. Магистральное кровообращение исследовали с альбумином человеческой сыворотки (фирма «CIS», Франция), меченым по ^{99m}Tc , на эмиссионном фотонном компьютерном томографе (гамма-камера) – «Фо-гамма ЗЛЦ-75» фирмы «Nuclear Chicago» (США) Тканевой кровотоки изучали с ^{133}Xe . Состояние костеобразования изучали на гамма-камере после внутривенного введения ^{99m}Tc -пирофосфата.

Изучали концентрацию гормонов стресс-группы (АКТГ, кортизол, альдостерон), остеотропных (паратирин, кальцитонин), а также соматотропина, кальцитонина, половых гормонов, инсулина и гастрина.

Их концентрации определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов. Расчет концентраций проводился на гамма-счетчике. Концентрацию циклических нуклеотидов определяли методом радиоконкурентного анализа с использованием наборов фирмы «Amersham» (Англия). Расчет концентрации проводился на бета-счетчике.

В нашем Центре разработано большое количество методик и способов уравнивания длины нижней конечности, основанных на щадящем оперативном вмешательстве и сохранении оптимального уровня кровообращения [4]. В частности, были предложены флекссионная остеоклазия и частичная кортикотомия, наибольшую известность получила последняя. Она более проста в исполнении, сохраняет целостность периоста, эндоста и костное мозг. Подобное вмешательство, не повреждая кровообращение внутри кости, обеспечивает быструю перестройку костной ткани [3]. Уравнивали конечности после перенесенного полиомиелита, костно-суставного туберкулеза, а также врожденного укорочения в стандартном режиме удлинения. Исследуя МПК в зонах уравнивания, удается объективно оценить активность репаративного процесса в динамике на различных уровнях удлинения. Эти данные давали возможность планировать величины удлинения, рассчитать оптимальный темп distraction, предупреждать такие грозные осложнения после снятия аппарата, как переломы и трансформации регенерата.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» возможностей Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных диагностических методик и t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

1. МПК при монолокальном чрескостном остеосинтезе места перелома.

1.1. МПК в месте перелома. В первые 7 дней отмечена лишь тенденция к уменьшению МПК у концов костных отломков, а в последующие дни она снижалась статистически достоверно вплоть до 28-го дня: у мужчин – за каждую неделю на $3,7 \pm 0,15\%$, у женщин – $2,0 \pm 0,10\%$. Затем постепенно увеличивалась и на 60 день после перелома уже составляла 91% от нормы. На расстоянии 3 см от места перелома МПК была уменьшена на 12% по сравнению с 28 днем ($p < 0,05$).

1.2. Изменение массы минеральных веществ во всей травмированной конечности. В конце фиксации количество минеральных веществ было уменьшено на 23% ($p < 0,001$), через 1,5 месяца после снятия аппарата – на 7,7% ($p < 0,05$). Через 1,5 года – на 3,8% ($p > 0,05$).

1.3. МПК в других участках поврежденного сегмента представлена в табл. 1. В смежных сегментах (бедренная и пяточная кости) во время фиксации изменения в 2,5–2,8 раза меньшие, чем в месте перелома.

Таблица 1

Изменение минеральной плотности (%) в скелете при лечении косых, винтообразных и поперечных переломов большеберцовой кости у лиц трудоспособного возраста (20–50 лет)

Место исследования	Дни после перелома	
	45	120
Поврежденный сегмент:		
метафиз проксимальный	-11	-7
место перелома	-22	-9
метафиз дистальный	-17	-10
Пяточная кость:	-9	-6
Бедренная кость:		
метафиз дистальный	-8	-5
диафиз	-3	-2
межвертельная область («пространство» Варда)	-7	-4
шейка	-5	-3
Позвоночник:		
поясничный отдел	-13	-6
Плечевая кость:		
хирургическая шейка	-6	-3
Лучевая кость:		
метафиз дистальный (0,5 см от сустава)	-8	-5
диафиз	-3	-1
Фаланга II пальца – средняя	-6	-4
	-3	-1

1.4. Изменения массы минералов во всем скелете. В конце фиксации она была уменьшена на 15% ($p < 0,01$). Через 1,5 месяца после снятия аппарата дефицит минералов составлял 7% ($p < 0,05$), а через 1,5 года – 4% ($p > 0,05$).

Таким образом, при лечении больных методом монолокального чрескостного остеосинтеза максимальное снижение МПК наблюдалось на 45 день после перелома. При лечении традиционными методами – через 4–5 месяцев [2]. Подобное различие с нашими результатами обусловлено тем, что при компрессионном остеосинтезе больной начинает нагружать конечность и передвигаться с первых дней после перелома. С помощью наружных фиксаторов (они нагружали конечность) также обнаружена тенденция к более быстрому восстановлению минералов.

2. Локальные изменения МПК в местах множественных переломов.

2.1. Двойные переломы бедра. Через 1,5 месяца фиксации у конца проксимального костного фрагмента, где лучше кровообращение, чем в дистальном, МПК была равна 68% ($p < 0,001$), у дистального – 80% ($p < 0,01$) (табл. 2), в промежуточном фрагменте – 74% ($p < 0,01$). Через 4 месяца фикс-

сацией в местах переломов МПК составляла 80–85 % ($p < 0,05$), а в промежуточном фрагменте – 70 % ($p < 0,01$). Через 21 день после снятия аппарата МПК была равна в местах сращения 95–99 % ($p > 0,2$), а в промежуточном фрагменте – 73 % ($p < 0,01$). Через 3 месяца эти величины составили соответственно 118 и 82 %. В местах переломов накопление минералов продолжалось очень долго. Наибольшая МПК (153–162 %) была через 5 лет, в промежуточном фрагменте только в это время приближалась к нормальным значениям (105 %, $p > 0,2$).

2.2. Переломы бедра и голени. В процессе фиксации аппаратом в области перелома происходило уменьшение МПК (табл. 3). Наиболее низкие величины были через 2,5 месяца фиксации: на бедре 72 % ($p < 0,001$), на голени – 69 % ($p < 0,001$). Через 4 месяца МПК на бедре составляла 87 % ($p > 0,05$), на голени – 83 % ($p < 0,01$). Через 21 день после снятия аппарата МПК находилась в пределах нормы, но минерализация продолжалась и дальше: через 1,5 года МПК составляла 134–139 % ($p < 0,001$), через 5 лет – 145–149 % ($p < 0,001$).

2.3. Перелом бедра и двойной перелом голени. Через 1,5 месяца фиксации в месте перелома на бедре МПК составляла 59 % ($p < 0,001$) от значений в норме (табл. 4). На голени у проксимального фрагмента – 61 % ($p < 0,001$), у дистального – 67 % ($p < 0,001$), в промежуточном фрагменте – 75 % ($p < 0,001$). Через 2,5 месяца фиксации на бедре отмечена тенденция к увеличению МПК, на голени оставалась без изменений. Отчетливое увеличение плотности в местах переломов произошло через 4 месяца. На бедре МПК через 1 месяц после снятия аппарата нормальная, на голени оставалась ниже нормы. Спустя 1,5 года МПК в местах переломов больше, чем в норме, на 126–141 %, аналогичные значения отмечены и через 5 лет.

2.4. Двойной перелом костей голени. Через 1,5 месяца фиксации у конца проксимального костного фрагмента МПК была равна 68 % ($p < 0,001$), у дистального – 75 % ($p < 0,001$), в промежуточном фрагменте – 77 % ($p < 0,001$). Спустя 2,5 месяца МПК начинала увеличиваться в проксимальном фрагменте (табл. 5), а в дистальном достигала наименьших значений (70 %, $p < 0,001$). Спустя 4 месяца фиксации отмечена отчетливая тенденция к увеличению МПК (83 %, $p < 0,001$). К концу первого месяца после снятия аппарата в местах сращения переломов МПК близка к норме, а через 1,5 года значительно больше ее (125–137 %), в промежуточном фрагменте – 97 % ($p > 0,2$).

3. МПК при уравнивании длины врожденно укороченной конечности.

3.1. МПК в регенератах.

МПК во всем регенерате зависит от длины регенерата и при 28–30 мм составляла 0,283 г/см². В отдельных его участках МПК разная: у проксимального она выше – 0,350 г/см², в срединной зоне просветления – 0,167 г/см², у дистального – 0,307 г/см².

При длине регенерата 57–60 мм МПК у его концов продолжала возрастать, но вместе с тем увеличивалась высота зоны просветления (см. табл. 2). МПК в ней становилась меньше на 11,8 %, чем на 30 день, и поэтому плотность регенерата в целом меньше на 8 %.

Через 1 месяц фиксации высота зоны просветления уменьшалась, МПК в ней возрастала в 2,3 раза. Плотность регенерата в целом была больше в 1,6 раза. Через 3 месяца фиксации МПК составляла 0,944 г/см² – 59 % от величины в симметричном участке неповрежденной конечности. Для суждения о возможности снятия аппарата и исключения последующих искривлений мы просматривали распределение минералов по всему поперечнику кости. Через 2 месяца после снятия аппарата МПК не отличалась по величине от данных в противоположной здоровой кости.

При большей длине регенерата (80 мм) увеличивался размер зоны просветления и уменьшалась её плотность – МПК в ней – 7 % по сравнению с 30 днем (табл. 2).

В процессе уравнивания длины врожденно укороченной конечности МПК изменялась и в смежных сегментах: в дистальном метафизе бедренной и пяточной костей (табл. 3). К концу фиксации деминерализация уменьшалась и наиболее заметна лишь в области удлиняемого сегмента. Восстановление МПК в удлиняемом сегменте происходило через 12 месяцев, в костях скелета – через 6 месяцев.

4. Причины замедленного течения репаративного костеобразования и деминерализации скелета

а) повышенная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ), предназначенная природой для обнажения концов костных фрагментов и соприкосновения органической основы. Если формирование кости, как таковой, не происходит, а формируется органическая основа ее – регенерат, концентрация ПТГ повышена длительно и поэтому происходит деминерализация трабекулярной ткани во всем скелете;

б) имеет значение уменьшенное содержание соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и увеличение концентрации кортизола. Эти изменения сопровождаются генерализованной потерей минералов в скелете.

Таблица 2

Минеральная плотность (%) разных участков регенерата
в зависимости от его длины ($M \pm SD$)

Участок регенерата	Длина регенерата (мм)		
	28–30	57–60	80
	Срок distraction и фиксации (сутки)		
	30	60	90
На distraction			
Проксимальный (на расстоянии 0,5 см от костного фрагмента)	$35,1 \pm 1,75$	$43,0 \pm 2,58$	$45,2 \pm 2,72$
Срединная зона просветления: высота (мм)	$9,1 \pm 0,64$	$15,3 \pm 0,92$	$20,4 \pm 1,43$
Минеральная плотность	$32,3 \pm 2,27$	$20,5 \pm 1,23$	$7,0 \pm 0,35$
Дистальный (на расстоянии 0,5 см от костного фрагмента)	$31,7 \pm 2,54$	$34,5 \pm 2,42$	$42,7 \pm 2,99$
На фиксации			
Проксимальный	$55,6 \pm 3,90$	$62,8 \pm 4,40$	$72,5 \pm 5,08$
Срединная зона просветления	$47,2 \pm 2,36$	$61,4 \pm 3,69$	$75,3 \pm 5,29$
Дистальный	$52,6 \pm 4,21$	$57,4 \pm 4,60$	$65,8 \pm 4,61$

Таблица 3

Изменение минеральной плотности (%)
в скелете при удлинении укороченной
голени ($M \pm SD$)

Место измерения	Distraction 60 дней	Фиксация 90 дней
Удлиняемый сегмент:		
проксимальный метафиз	$-34,3 \pm 1,7$	$-20,0 \pm 1,20$
диафиз	$-12,1 \pm 0,61$	$-6,1 \pm 0,43$
дистальный метафиз	$-37,4 \pm 2,25$	$-24,3 \pm 1,22$
Пяточная кость	$-29,3 \pm 2,06$	$-18,0 \pm 1,08$

в) сниженная в результате травмы или в процессе уравнивания длины конечностей двигательная активность. Существенно ослабленная микровибрация мышечных волокон, которые, как и кости, фиксированы спицами не только в месте травмы, но и во всем сегменте. Микровибрация всех мышечных клеток образует так называемый микровибрационный фон человека. Микровибрация – главная энергия транспорта веществ и клеток в организме. В силу того, что она ослаблена, затруднена доставка питательных веществ к костным клеткам, ухудшается питание клеток печени, почек, спинного мозга, что снижает образование всех необходимых для репаративного процесса ингредиентов. Снижается прочность костей;

г) уменьшенная концентрация половых гормонов в силу расстройств менструального цикла у женщин, у мужчин ослаблено функциональное состояние клеток Лейдига;

д) меньшее, чем в норме, потребление белка с пищей, а также минеральных веществ, особенно у пожилых и старых людей;

е) функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы – одна из основных приспособительных реакций на травму;

ж) высокая ситуационная тревожность, изменяющая функциональное состояние органов и систем организма;

з) то, что некоторым врачам удается сокращать сроки лечения больных при черескостном остеосинтезе, дает основание считать, что при учете вышеуказанных факторов, можно вплотную подойти к решению вопроса формирования полноценной кости, а не регенерата. Регенерат формируется в силу недостаточного обеспечения ингредиентами для репаративного костеобразования. В нашем Центре (Центр Г.А. Илизарова) есть такие примеры: комбайнер в начале уборки урожая сломал кости голени, ему в клинике наложили аппарат, а ночью он сбежал, приехал к себе и продолжил работу на комбайне. Для снятия аппарата он приехал только через 2 месяца – после окончания уборки. Когда врачи посмотрели на снимок, то удивились тому, что никаких следов перелома нет, а есть полноценная кость. Были и больные, которые на следующий день после перелома ходили по территории маршевым шагом, и перелом сросся очень быстро.

Первоначально при травмах и уравнивании длины конечностей преобладают изменения корково-гипофизарного происхождения: импульсация из места травмы ведет к тому, что больные ощущают боль, порой сильную, которая нарушает сон, отрицательно воздействует на психику больных. О наличии стрессовой реакции свидетельствует повышенная концентрация АКТГ, кортикостероидов и циклических нуклеотидов [1, 3].

В условиях лечебного процесса и на начальных этапах инволюционного осте-

опороза основная причина деминерализации состоит в снижении двигательной активности, отсутствии микрофибрилляций мышц в поврежденном сегменте. Сильное их напряжение при уравнивании длины конечностей также оказывает аналогичное действие. Изменение механического влияния мышц на кость приводит к тому, что кристаллы минералов, функционирующие как пьезоэлектрические датчики, меньше или больше генерируют энергии, в результате чего изменяется просвет кровеносных сосудов конечности и улучшается кровообращение.

В многочисленных наших исследованиях [3, 5, 6] выявлена четкая количественная взаимосвязь между МПК и концентрацией половых гормонов, а также состоянием эндокринных органов [7, 8].

Данная работа впервые выполнена применительно к задачам чрескостного остеосинтеза. Обнаружено, что деминерализация при монолокальном остеосинтезе места переломов продолжается в течение 1,5 месяцев. Наиболее выражена она в костях с большим содержанием трабекулярной кости. При множественных переломах уменьшение МПК происходит в течение 2,5 месяцев, в то время как при традиционных методах лечения – в течение 4 месяцев [2, 4].

Заключение

Впервые проведено многоплановое исследование процессов, протекающих в конечности после множественных переломов и уравнивания длины конечностей, а также изучены опосредованные изменения МПК во всем скелете. Обнаружена деминерализация не только в месте перелома, во всей конечности, но и во всем скелете. Подтверждением этого положения является то, что через 2,5 месяца фиксации количество минеральных веществ во всей конечности уменьшалось на 28–32%. Затем медленно начинался процесс накопления минеральных веществ. Через 4 месяца фиксации МПК в месте перелома находится в пределах нормы, но перестроительные процессы в костной мозоли продолжают до 5 лет, когда МПК достигала 153–162% от значений в норме. Через 10–12 лет МПК несколько уменьшалась и составляла уже 138–152%. Во всем скелете масса минералов оставалась меньше нормы на 10% даже через 1,5 года после завершения лечения.

Есть основание считать, что в основе формирования регенерата при лечении, а не кости, лежит меньшая, чем в норме, двигательная активность больных, сниженная микрофибрилляция мышечных волокон, уменьшенное употребление с пищей белка, кальция, уменьшенная концентрация половых гормонов, отсутствие энергии для перемещения их из интерстициального пространства в костные клетки. При учете всех этих факторов должна формироваться полноценная кость.

Список литературы

1. Свешников А.А. Изменение минерального компонента кости при переломах // Пат. физиол. – 1984. – № 3. – С. 53–57.
2. Sveshnikov A.A. Mineralstoffwechsel bei Knochenbrüchen nach den Ergebnissen der Photonen Absorptionsmessung // Radiol. Diagn. (Berl.). – 1985. – Bd 26. – S. 407–412.
3. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
4. Свешников А.А., Шутков Р.Б., Попков А.В. Минеральная плотность удлиняемого сегмента и костных регенератов в условиях удлинения нижних конечностей // Материалы IV съезда физиологов Сибири. – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – С. 309–310.
5. Свешников А.А., Карасев А.Г. Минеральная плотность костей скелета, масса мышечной, соединительной и жировой тканей при множественных переломах костей нижних конечностей // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 2. – С. 34–36.
6. Свешников А.А., Парфенова И.А. Взаимосвязь соматотипа с минеральной плотностью костей скелета, массой мышечной, соединительной и жировой тканями // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 79–83.
7. Свешников А.А., Каминский А.В. Репаративное костеобразование при лечении чрез- и межвертельных переломов по Илизарову // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 18–25.
8. Свешников А.А., Патраков В.В. Гормональная регуляция репаративного костеобразования // Гений ортопедии. – 2008. – № 2. – С. 22–27.

Рецензенты:

Бордуновский В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Челябинск;

Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 15.08.2011.

УДК 612.8:616-008, 616-07

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА И НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**Соколова Л.П.***ФГУ «Клиническая больница №1» Управления делами президента РФ,
Москва, e-mail: lsocolova@yandex.ru*

Нейроэнергокартирование (НЭК) – относительно новый электрофизиологический метод, как и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), оценивает состояние утилизации (метаболизма) глюкозы мозгом. НЭК позволяет объективизировать ауторегуляцию внутренних функций, оценить функциональное состояние высшего интегративного органа, саморегулирующего «великолепного мозга». По состоянию нейрометаболизма можно проследить все стадии патологического процесса формирования когнитивного снижения у пациента, а следовательно, выстроить адекватную целесообразную терапевтическую стратегию. В представленной статье впервые продемонстрированы данные о состоянии резервного метаболизма мозга, об уровне постоянных потенциалов нейронов, глии и гемато-энцефалического барьера, коррелирующих с кислотно-щелочным равновесием при формировании когнитивных расстройств различного генеза. Впервые описаны изменения основного и резервного метаболизма в очагах постишемических изменений мозга в сопоставлении с клиническими проявлениями, «выпадением» или сохранением функции поврежденного участка головного мозга, что позволяет более точно и обоснованно определять прогноз к восстановлению функций мозга, выстраивать тактику реабилитационных мероприятий. Впервые представлены сведения о локальных изменениях резервного метаболизма в разных клинических группах додементных когнитивных расстройств (ДКР) с позиции активности структурно-функциональных блоков мозга. Представленные данные об изменениях резервного метаболизма мозга и уровне постоянных потенциалов при когнитивных расстройствах на фоне органических заболеваний (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм), токсических энцефалопатиях, облегчат диагностику данных заболеваний на самых ранних стадиях развития патологии.

Ключевые слова: нейрометаболизм мозга, додементное когнитивное расстройство, нейроэнергокартирование**FUNCTIONAL ACTIVITY AND METABOLISM OF BRAIN IN CASES OF COGNITIVE IMPAIRMENTS OF VARIOUS ORIGIN****Sokolova L.P.***Clinical Hospital № 1 RF President's Affairs Administration, Moscow, e-mail: lsocolova@yandex.ru*

Neuroenergycarting (NEC) is a comparatively new electrophysiological method which evaluates the state of glucose metabolism in brain, the same as PET (positron-emission tomography). NEC permits to objectify autoregulation of internal functions and to evaluate the functional estate of the superior integrative organ, so called «autoregulative great brain». Basing on the state of neurometabolism it is possible to follow all the stages of pathological process of formation of the cognitive decrease, and this permits to work out an appropriate therapeutic strategy. In the article data about backup metabolism of brain, level of constant potential of neurons, glia and blood-brain barrier correlated with acid-based balance in case of formation of cognitive impairments of various origin are presented for the first time. For the first time the changes of main and backup metabolism in the niduses of post-ischaemic brain changes in comparison with clinical displays, «loop of function» or conservation of function of defective part of brain are described. This allows to forecast recovery of brain functions more accurate and to build tactics for rehabilitation. For the first time data about local changes of backup metabolism in different clinical groups of predemental cognitive impairments are presented from the perspective of structure functional brain blocks activity. Presented data about changes of backup metabolism of brain and level of constant potentials in case of cognitive impairments against the background of organic diseases (Alzheimer's disease, Parkinson disease), toxic encephalopathy make diagnostics of presented diseases easier on the very beginning stage of pathology progress.

Keywords: neurometabolism of brain, mild cognitive impairment, neuroenergycarting

Успешность человека во всех сферах жизни – в профессии, в семье, в социуме, определяется возможностями его когнитивного статуса. От того, умеет ли человек адекватно мыслить, целенаправленно действовать, гибко адаптироваться к изменяющимся обстоятельствам жизни, зависит его успех и ценность в обществе. Таким образом, освещение особенностей функциональной активности головного мозга, закономерностей изменений нейрометаболизма при додементных когнитивных расстройствах, представляется весьма актуальной задачей.

Цель исследования: провести анализ состояния функциональной активности и

нейрометаболизма при когнитивных нарушениях различного генеза

Материалы и методы исследования

Нейроэнергокартирование (НЭК) – относительно новый электрофизиологический метод, основанный на измерении уровня постоянных потенциалов (УПП) – медленно меняющегося потенциала милливольтового диапазона, интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера [4], коррелирующего с кислотно-щелочным равновесием (КЩР).

Нейроэнергокартирование проводится на аппаратно-программном комплексе (АПК) для индикации, регистрации и анализа медленной электрической активности мозга «НЕЙРОЭНЕРГОКАРТОГРАФ» по 12 стандартным отведениям.

В рамках нашего исследования было обследовано 104 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с легкими и умеренными [5] (додементными) когнитивными расстройствами различного генеза. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и половой принадлежности с каждой из клинических групп ДКР. Изучался неврологический статус по общепринятой методике, проводилось нейропсихологическое тестирование.

Все обследуемые пациенты были разделены на 4 клинические группы (по 26 человек в каждой группе):

1. ДКР на фоне хронической сосудистой патологии (СП).
2. ДКР на фоне последствий мозговых катастроф (ПМК) – острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговых травм (ЧМТ).
3. ДКР на фоне психо-вегетативного синдрома (ПВС).
4. ДКР на фоне токсических, дисметаболических, гипоксических энцефалопатий 1 (ТДГ).

Результаты исследования и их обсуждение

1. Особенности функционального метаболизма при ДКР

В большинстве своем при ДКР наблюдается повышение фоновых показателей метаболизма (59%), что говорит о напряженности резервного его звена, повышении функциональной активности мозга. Опираясь на полученные данные, становится очевидно, что в такой ситуации медикаментозно стимулировать активность метаболизма нецелесообразно, на какую бы утомляе-

мость и понижение работоспособности не жаловался бы пациент.

В 17% случаев был зафиксирован пониженный уровень фонового метаболизма. Следует сказать, что повышение и понижение нейрометаболизма являются последовательными стадиями одного процесса. И если повышение метаболизма соответствует первой стадии стресса по Селье (повышению адаптации), то понижение метаболизма соответствует третьей стадии стресса (истощению адаптационных механизмов). Таким образом, понижение метаболизма является показателем более глубокого нарушения функциональной активности мозга, более выраженной патологии.

Анализ изменений метаболизма при ДКР в разных клинических группах представлен на рис. 1. Как видно из приведенной диаграммы, чаще всего и повышенный, и пониженный метаболизм зарегистрирован в группе ДКР на фоне психо-вегетативного синдрома (ПВС). Реже всего изменения метаболизма зафиксированы в группе с ТДГ. Если иметь в виду, что изменения метаболизма являются последовательными стадиями одного процесса, можно предполагать, что чем быстрее пациент проходит от стадии активизации к стадии истощения, тем быстрее он движется по патологическому пути апоптоза от здоровья к болезни и смерти.

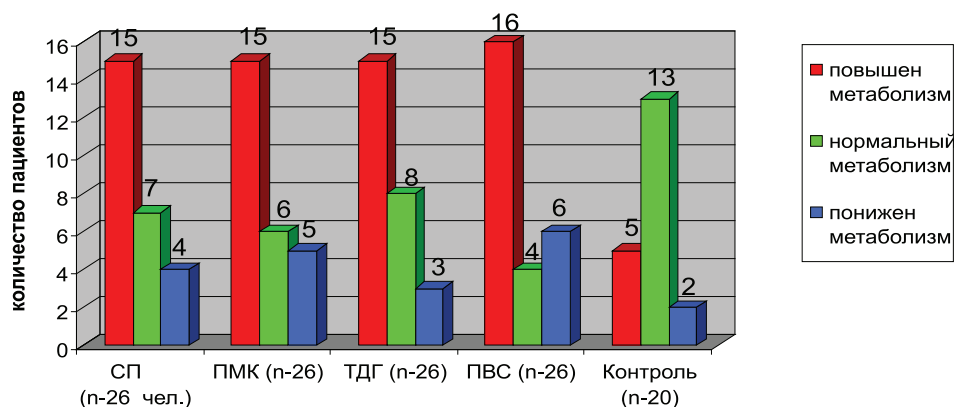


Рис. 1. Фоновые показатели метаболизма в разных клинических группах при ДКР

Достаточно высокий процент пониженного метаболизма зафиксирован в группе ПМК. Как правило, пониженный метаболизм регистрируется в зонах, где произошла мозговая катастрофа – ОНМК или ЧМТ и, таким образом, понижается общий усредненный показатель УПП.

При исследовании локальных изменений метаболизма мы опирались на существование трех структурно-функциональных блоков (СФБ) [3]

При снижении метаболизма и активности первого СФБ (энергетического) развиваются

нейродинамические нарушения когнитивных функций: замедленность, аспонтанность, снижение работоспособности, истощаемость, ослабление концентрации внимания. При НЭК-исследовании у таких пациентов фиксируются изменения нейрометаболизма в так называемых центральных отделах (рис. 2,а).

При снижении метаболизма и активности третьего СФБ – лобных структурах, развиваются регуляторные расстройства (подкорково-лобный когнитивный синдром). На НЭК определяется изменение метаболизма лобных структур (рис. 2,б).

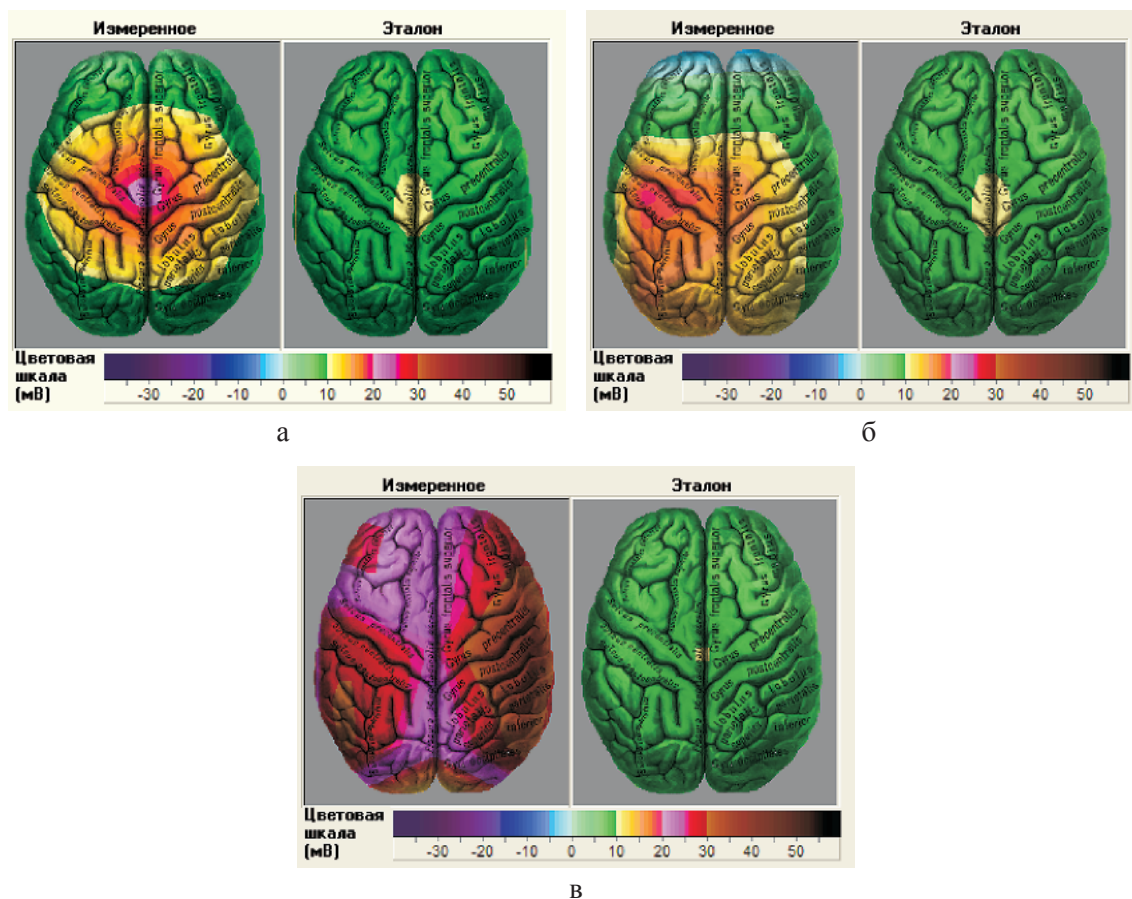


Рис. 2. Локальные изменения функциональной активности мозга в соответствии со структурно-функциональными блоками мозга (собственные клинические случаи): а – изменения УПП в первом СФБ. П-т Р.Д., 44 года. ДКР на фоне ПВС; б – изменения УПП в третьем СФБ. П-т Н., 45 лет. Подкорково-лобный когнитивный синдром; в – изменения метаболизма во втором СФБ мозга. П-ка Ф.Т., 58 лет. ДКР на фоне дисциркуляторной энцефалопатии

Страдание второго СФБ (темя, висок, затылок) клинически «проявляется» операциональными нарушениями когнитивного статуса – появляются нарушения высших корковых функций (рис. 2, в).

В рамках нашего собственного исследования мы провели анализ локаль-

ных изменений функциональной активности и метаболизма, по данным НЭК, у 100 пациентов с ДКР различного генеза, по 25 человек в каждой клинической группе (СП, ПМК, ТДГ, ПВС). Результаты полученных данных приведены на рис. 3.

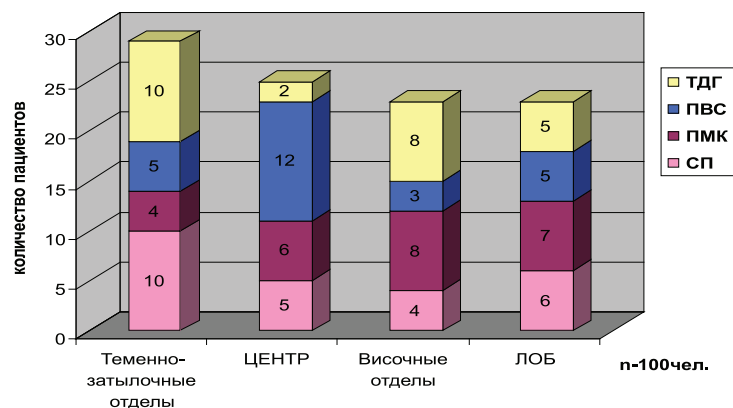


Рис. 3. Локальные изменения функциональной активности мозга и его метаболизма при ДКР различного генеза

Как видно из приведенной диаграммы, чаще всего локальные изменения в области срединных структур (центр), что соответствует страданию первого СФБ мозга, наблюдаются в группе ДКР на фоне ПВС. Чаще всего нарушения функциональной активности в лобных отделах (третий СФБ) определяются при ПМК и при СП.

2. Особенности изменений функциональной активности и метаболизма мозга при когнитивных расстройствах на фоне органических заболеваний мозга

Как деменции, так и додементные когнитивные расстройства подразделяют на нейродегенеративные (в случае ДКР – начальные проявления нейродегенеративного заболевания), сосудистые (на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения, ОНМК), смешанные и вторичные, симптоматические (токсические, гипоксические, дисметаболические и т.п.).

2.1. Болезнь Альцгеймера (БА) – атрофическое нейродегенеративное заболевание головного мозга, с постепенным мало-

заметным началом в возрасте 40–90 лет, с неуклонным прогрессирующим течением, с постепенным снижением памяти, распадом высших психических функций и психической (когнитивной) деятельности [1].

Показатели УПП, по данным НЭК, при БА в общем случае повышены. И чем более выражена деменция, тем более высокие усредненные показатели УПП регистрируются. Связано это с тем, что в результате дегенеративных, атрофических процессов происходит накопление продуктов распада мозговой ткани, закисление мозга. Повреждается ГЭБ, нарушается функция митохондрий в нервных и глиальных клетках, снижается основной путь метаболизма глюкозы, увеличивается резервный гликолиз, продукция лактата увеличивается [6], понижается кровоток. В результате всех этих процессов – нарастает ацидоз, что характеризуется общим снижением рН на ГЭБ, повышением УПП. Мозг на НЭК при БА «пылает» (рис. 4,а)

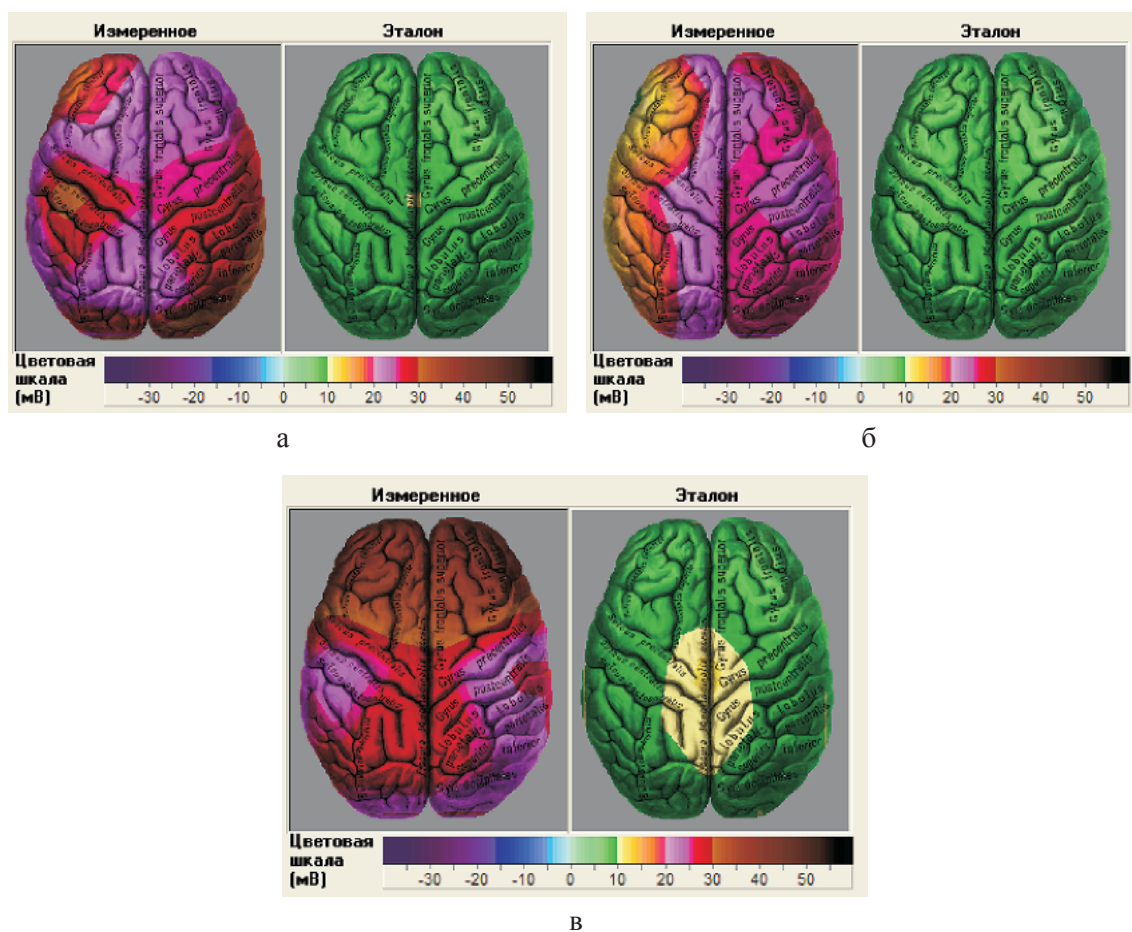


Рис. 4. Изменения функционального метаболизма при нейродегенеративных заболеваниях: а – болезнь Альцгеймера. П-ка К.53г. (собственное наблюдение); б – паркинсонизм. Преобладание акинетико-ригидного синдрома слева. П-ка К.Т., 85 лет (собственное наблюдение); в – преобладание повышения УПП в лобных отделах мозга при паркинсонизме

2.2. Паркинсонизм, как и болезнь Альцгеймера, является нейродегенеративным заболеванием, связанным с патологическим старением [2]. При паркинсонизме дегенеративные изменения выявляются прежде всего в дофаминергических нейронах нигро-стриарной системы и в голубом пятне. Наблюдаются атрофические изменения в корковых структурах, преимущественно в лобной области.

Нейроэнергетическое картирование при паркинсонизме обнаруживает повышение усредненного УПП (мозг «пылает»). Особенно УПП изменен в лобной области. За счет этого разность между УПП нижнелобной и центральной областями значительно повышается (рис. 4,в).

Такое характерное локальное изменение нейрометаболизма находит отражение и в клинических проявлениях измененного когнитивного статуса. При паркинсонизме в первую очередь страдают исполнительные функции. Нейрометаболизм и «картинка» при НЭК-исследовании меняется на фоне адекватной терапии препаратами L-Допы. Это позволяет использовать НЭК для оцен-

ки эффективности терапии, а также для подбора и титрования целесообразной дозы препаратов L-допы.

2.3. Изменения функционального метаболизма при острых нарушениях мозгового кровообращения.

При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) энергетический обмен в области патологического очага резко изменен, как правило, снижен. Причем, энергетический обмен снижается не только при расположении очага в коре, но также и в подкорке, в частности в таламусе [7].

При когнитивном снижении сосудистого генеза усредненный УПП по НЭК повышен, мозг «пылает». Однако над областью постинфарктного рубца, кисты, особенно если этот рубец затрагивает кору, регистрируется снижение УПП. При сохраненной функции пораженного участка ишемии, без грубых поражений, когда нет неврологических так называемых «симптомов выпадения», УПП в области ишемии повышен (рис. 5,б). При «выпадении» функций в пораженном ишемией участке мозга регистрируется снижение УПП в данной области (рис. 5,а)

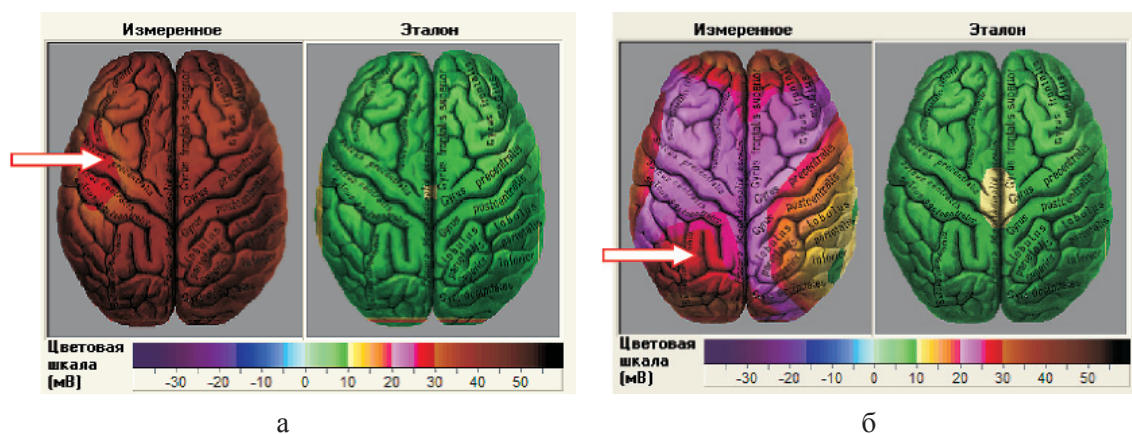


Рис. 5. Изменения функционального метаболизма при ОНМК (собственные клинические случаи): а – снижение метаболизма в зоне ишемии. Ранний восстановительный период ОНМК в бассейне левой СМА. П-т Ф.А., 51 год; б – повышение метаболизма в зоне ишемии. Последствия ОНМК в левой СМА. П-т К. 45 лет

3. Изменения функционального метаболизма на фоне токсических воздействий.

Под влиянием токсических (в том числе и алкоголя), наркотических веществ деятельность головного мозга, его метаболизм значительно меняются [8].

По данным НЭК, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками или анальгетиками, психотропными, токсическими средствами, регистрируется диффузное выраженное повышение УПП во всех монополярных отведениях. Причем такой измененный нейрометаболизм может сохраняться длительные годы после отказа от злоупотреблений (рис. 6).

4. Терапевтические стратегии с учетом состояния функционального метаболизма.

Состояние кислотно-щелочного равновесия – жесткая константа гомеостаза. Минимальные колебания pH допустимы, но длительно сохраняющиеся даже минимальные «сдвиги» КЩР – пагубны и ведут к необратимым патологическим явлениям. Таким образом, каким бы процессом не был обусловлен измененный нейрометаболизм: органической ли патологии, функциональным ли состоянием мозга, его коррекция – патогенетически обоснованная первоочередная задача врача.

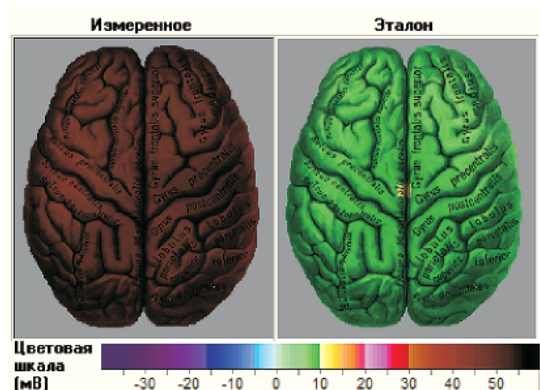


Рис. 6. Изменения метаболизма мозга (собственные клинические случаи) при когнитивном снижении на фоне токсической энцефалопатии. Пациентка не употребляет наркотики уже 10 лет. П-ка Ф.М. 46 лет

Если, по данным НЭК, функциональное состояние мозга повышено, регистрируются повышение УПП, ацидоз, значит нужно снижать функциональную активность мозга: антиоксидантами, нейролептиками, бензодиазепинами, антидепрессантами, гипнозом, психотерапией – исходя из вида и степени выраженности патологии. Нельзя в этой ситуации стимулировать функциональную активность мозга, на какую бы усталость, утомляемость, снижение памяти и рассеянность не жаловался бы пациент. Нельзя «стегать загнанную лошадь».

Если же, по данным НЭК, регистрируются пониженный метаболизм, алкалоз, то при отсутствии противопоказаний (например, судорожная готовность по ЭЭГ) возможна умеренная стимуляция функциональной активности мозга и его метаболизма.

Универсальными препаратами и в случае повышения метаболизма и в случае его понижения являются антиоксиданты, которые стабилизируют, оптимизируют метаболизм мозга, переводят его на эффективный путь.

Выводы

Изучение функционального метаболизма мозга методом измерения уровня постоянного потенциала (УПП) позволяют объективизировать степень выраженности и особенность измененного нейрометаболизма при различных вариантах органической патологии головного мозга, позволяет определять особенности нейрометаболизма и стадию развития патологического процесса при формировании когнитивного расстройства.

Исследования УПП методом нейроэнергетического картирования (НЭК) в практической медицине позволяют более точно подби-

рать патогенетическую терапию когнитивных расстройств с учетом особенностей измененного нейрометаболизма мозга, мониторировать состояния пациента на фоне проводимой терапии, оценивать эффективность лечения.

Учитывая, что изменения метаболизма регистрируются в большинстве случаев ДКР (в 59% – повышение, в 17% – понижение, итого 76%), а исследование изменений функционального метаболизма методом НЭК не всегда возможно в практической медицине в силу организационно-материальных сложностей, универсальными препаратами первого выбора при лечении ДКР являются антиоксиданты.

Нейроэнергетическое картирование – высокочувствительный высокоинформативный функциональный метод, регистрирующий прижизненные колебания функционального метаболизма мозга, медленнооновоую его активность в ответ на изменения внешней среды с учетом адаптационных способностей вегетативной нервной системы и наличия органической патологии.

Список литературы

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Пульс, –2007. –360 с.
2. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева, П.В.Карабань. – Киев, 1995. – 186 с.
3. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. Нарушение памяти при локальных поражениях мозга. – М.: Педагогика, 1974.
4. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Неврол. журн. — 2006. – Т. 11, прил. 1. – С. 4–12.
6. Azari N.P., Rapoport S.I., Graby C.L. Gender differences in correlations of cerebral glucose metabolism rates in young normal adults // Brain Res. – 1992. – Vol. 574. – P. 198–208.
7. Chabriet H., Pappata S., Levasseur M., Fiorelli M., Tran Dinh S., Baron J.C. // Acta Neurol. Scand. – 1992. – Vol. 86, №3. – P. 285–290.
8. Functional correlates of heroin sensitization in the rat brain / F.E. Pontieri, L. Calm, R. Di Grezia et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – ol. 335, №2–3. – P. 133–137.

Рецензенты:

Резков Г.И., д.м.н., профессор, зав. методическим отделом кафедры неврологии «УНМЦ» Управления делами Президента РФ, г. Москва;

Шмырев В.И., д.м.н., профессор, главный специалист-невролог Медцентра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии УНМЦ УД Президента РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 01.08.2011.

УДК 572.512.6 + 572.512.823

ЧАСТОТА ЗНАЧЕНИЙ ЧИСЕЛ ФИБОНАЧЧИ В ПРОПОРЦИЯХ КОСТНЫХ СЕГМЕНТОВ КИСТИ РАЗНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

Хайруллин Р.М., Ермоленко А.С., Филиппова Е.Н.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: khayrullin@list.ru

На стандартных рентгенограммах разных морфологических типов кисти человека исследована частота встречаемости величин отношений длин отдельных костных сегментов пальцев и пястных костей, равных по значениям к числам Фибоначчи или числам тройных отношений (вурфу). Наибольшая частота совпадений индивидуальных значений пропорций сегментов соответствующим эталонным значениям золотой пропорции и вурфу установлена для I и III пальцев независимо от пола и стороны тела. При билатеральном сравнении долей совпадений также наблюдались специфические особенности, связанные с полом. У мужчин для II-го правого луча ульнарного типа кистей доля совпадений была статистически значимо выше, чем для левых. У женщин аналогичные статистически значимые различия противоположной билатеральной направленности выявлены для V луча радиального типа кистей. Половые различия проявились также в долях совпадений значений пропорций лучей кисти со значениями обобщённых р-пропорций для I луча правых кистей радиального типа. У женщин доля совпадений была в семь раз выше, чем у мужчин. По максимальной частоте совпадения соотношений костных сегментов р-пропорциям кисть неопределённого типа характеризуется как оптимальная с позиций биологического совершенства. Подчёркивается, что установленные анатомические закономерности должны учитываться при конструировании экзоскелетов рук и реабилитационного оборудования.

Ключевые слова: кисть человека, числа Фибоначчи

THE FREQUENCY OF FIBONACCI NUMBERS VALUES IN BONE SEGMENTS PROPORTIONS OF DIFFERENT MORPHOLOGICAL TYPES OF HAND

Khairullin R.M., Ermolenko A.S., Filippova E.N.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: khayrullin@list.ru

The search in human biology for ideal proportions have led to the identification of similar but not equal to their values in many structural and physiological parameters. Many researchers have significantly simplify the true value of irrational ratios in the parameters of living organisms, over-estimate the degree of approximation to their ideal, which in itself contradicts the notion of them as evolving dynamical systems and their principles of optimal organization. On standard radiographs of different morphological types human hands examined the frequency of occurrence values of proportions the lengths of some fingers and metacarpal bones segments are equal in value to the Fibonacci numbers or triple relations (wurf). The highest frequency matches the proportions of individual values of the segments to the reference values the golden ratio and wurf set for I and III fingers corresponding, regardless of sex and body side. When comparing the frequency of bilateral Fibonacci numbers in proportions of hand bone segments were observed specific features related to sex. For II-th ray of the ulnar type right hand of men proportion of matches was significantly higher. In women, similar statistically significant differences opposite direction of bilateral set for V ray of radial type of hand. Also, sex differences in the proportions of matches of values of the proportions of hand rays with the values of the generalized p-ratios appeared only for the I ray the radial type right hand. In women, the proportion of matches was seven times higher than in men. Intermediate type of hand is as optimal from the standpoint of biological perfection described, for it set the maximum frequency of bone segments relationships coincidence to the p-proportions. The authors point out that the established anatomical patterns should be considered when designing hand exoskeletons, and rehabilitation equipment.

Keywords: human hand, Fibonacci numbers

Всегда ли однотипно соотносятся эстетическое совершенство, психофизиологическое восприятие которого человеком реализовано в принципе максимума информации и биологическое совершенство, требующее максимума возможности устойчивости или адаптации в условиях наибольшей неопределённости? Иными словами, сопоставимы ли известные закономерности совершенства эстетического, универсального (принципа максимума информации) с совершенством биологическим? Понятие и критерии совершенства в биологической и медицинской морфологии являются спорными и неоднозначными [3, 5]. Как справедливо отмечает Н.А. Заренков «Значение для биологии проблемы «органической формы»,

скорее всего, завышено» (цит. по [3], с. 14). Поиски идеальных или эталонных пропорций в биологии человека привели к выявлению близких, но не равных им значений во многих структурных и физиологических параметрах, включая параметры, имеющие динамические характеристики [4]. В этом смысле можно говорить о значительном упрощении истинного значения частоты встречаемости иррациональных соотношений в параметрах живых организмов, завышенной оценке степени приближения их к идеальным, что само по себе противоречит представлениям о них, как об эволюционирующих динамических системах, и принципам их оптимальной организации [6]. Кисть человека в этом смысле не осталась

исключением, многие авторы описывают её как высокоорганизованную полисегментарную конструкцию, в которой реализовано максимальное возможное идеальных соотношений сегментов [5, 7].

Наряду с представлениями об универсальном совершенстве существует понятие совершенства биологического. Приоритет во введении в анатомию человека представления о биологическом совершенстве и его причинной обусловленности принадлежит отечественному анатому В.Н. Шевкуненко. Он выделял три вида биологического совершенства анатомических форм: филогенетическое, онтогенетическое и функциональное [8]. Всё многообразие вариантов индивидуальной анатомической изменчивости форм можно свести к трём основным типам: совершенному, переходному и несовершенному. В.Н. Шевкуненко дал примерное распределение этих типов у человека: совершенный тип встречается в 55–60% случаях, переходный в 20–25%, несовершенный – в 15%. В современных популяциях людей распределение трёх известных морфологических типов кисти с учётом полового диморфизма вполне укладываются в рамки этого соотношения [9]. В нашей предыдущей работе мы продемонстрировали значительную степень условности соответствия значений реальных пропорций костных сегментов пальцев кисти человека идеальным, подобным числам Фибоначчи или числам тройных отношений (вурфу) [2]. При этом обнаруженные среднестатистические значения реальных пропорций оказались отличающимися по значениям от идеальных и могут быть в большинстве случаев отнесены к иррациональным числам более высокого порядка, что может поставить под сомнение наличие их в биологических структурах вообще. Среднестатистические значения в биологии не в полной мере отражают объективно существующие распределения реальных значений, для подавляющего большинства биологических систем, отличающихся от нормального, гауссовского. Отсюда следует, что выяснение частоты (доли) встречаемости значений пропорций, равных числам Фибоначчи, может дать более объективную картину реальности их наличия в сегментированных биологических структурах. Вполне вероятно, что разные, с биологической точки зрения, по степени совершенства типы кисти могут иметь разную частоту совпадений пропорций их костных сегментов с эталонными.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты совпадений значений соотношений длин костных сегментов лучей кистей разных морфологических

типов инвариантным значениям золотых пропорций с учётом фактора полового диморфизма.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 08-04-99059). Объектом исследования послужили 200 рентгенограмм кисти (100 мужских и 100 женских), полученные в лечебных, протезно-ортопедических и иных учреждениях, независимо от целей и задач настоящего исследования, в диагностических и идентификационных целях для определения возможной патологии мягких тканей и костно-суставного аппарата верхней конечности и в которых таковая не была обнаружена. Все рентгенограммы были предоставлены в распоряжение авторов после обязательной деперсонализации индивидуальных данных за исключением возраста и пола обследуемого, что не противоречит законодательству РФ, российским и международным этическим нормам и правилам проведения исследований на животных и человеке. Средний возраст мужского контингента составил $46,3 \pm 1,1$ лет ($M \pm m$), женского – $49,2 \pm 0,9$ лет ($M \pm m$). Рентгенография кистей с захватом лучезапястных суставов проводилась со стандартными режимами настройки, расстояние от источника рентгеновского излучения до объекта исследования соответствовало – 90 см, как описано в нашей предыдущей работе [2]. Кисть располагалась над рентгеновской плёнкой, размещённой в светонепроницаемом конверте в нейтральном положении с ладонью, обращённой книзу. Центральный луч рентгеновской трубки ориентировался перпендикулярно к запястно-пястному суставу III пальца. Морфометрия рентгенограмм, которая включала измерение костной длины пястных костей и фаланг пальцев I–V лучей кисти проводилась калипер-циркулем фирмы Rosscraft (США) с точностью $\Delta = 0,01$ мм. Золотую пропорцию II–V пальцев кисти характеризовали вурфом (W), который был определён для каждого пальца по формуле: $W = [(DF + MF) \cdot (MF + PF)] / [(DF + MF + PF) \cdot MF]$, где DF – длина ногтевой фаланги; MF – длина средней фаланги; PF – длина проксимальной фаланги. Морфологический тип кисти определялся разницей выступания кончиков II и IV пальцев, определяемой относительно линии, перпендикулярной продольной оси руки [1]. При выступании кончика указательного пальца более, чем на 0,5 мм по сравнению с безымянным, тип кисти считался лучевым или радиальным (R). При равенстве длин пальцев, тип кисти считался промежуточным (I), в случае выступания кончика безымянного пальца относительно кончика указательного более чем на 0,5 мм, тип кисти определяли как локтевой или ульнарный (U). Для костных лучей кисти и её I пальца золотую пропорцию (Φ) определяли отношением меньшей части (пястной кости; дистальной фаланги I пальца) к большей (длине пальца; длине проксимальной фаланги). Статистическую значимость различий долей сравниваемых выборок определяли в рамках соответствующих опций лицензионной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) с использованием одностороннего критерия.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления связи между золотыми пропорциями костных лучей и морфоло-

гическим типом кисти проведён анализ числа совпадений их наблюдаемых значений, равных числам Фибоначчи различного порядка, с величинами обобщённых r -пропорций (табл. 1). По результатам анализа установлено, что наибольший процент совпадений наблюдается для кистей неопределённого типа (с одинаковой длиной дистальных кончиков II и IV пальцев) независимо от пола и стороны тела: 11–33% (мужские кисти), 7–50% (женские кисти). Закономерности распределения совпадений наблюдаемых пропорций с обобщёнными r -пропорциями

для ульнарного и радиального типов кисти соответствуют половому диморфизму структуры распределения этих типов. У мужчин наибольшие частоты совпадения установлены для ульнарного (мужского) типа кистей, у женщин – для радиального (женского) типа кистей. Однако в женских кистях совокупный процент совпадений выше. Независимо от пола и типа кисти наименьшее количество совпадений выявлено для III луча (мужские кисти – 2,99–16,67%, женские – 3,13–5,25%) и IV луча (мужские – 3,51–12,5%, женские – 2,63–10%).

Таблица 1

Частота совпадений наблюдаемых значений соотношений I–V костных лучей кисти со значениями обобщённых r -пропорций, %

Пол	Тип кисти	Сторона тела	Лучи кисти, $P \pm s_p$ (n)				
			I	II	III	IV	V
Мужской	U	Правая	24,24 $\pm$ 4,51 (66)	30,16 $\pm$ 4,94 (63)	2,99 $\pm$ 1,71 (67)	–	4,48 $\pm$ 2,08 (67)
		Левая	23,33 $\pm$ 4,48 (60)	16,95 $\pm$ 3,91 (59)	3,33 $\pm$ 1,81 (60)	3,51 $\pm$ 1,85 (57)	5,08 $\pm$ 2,22 (59)
	R	Правая	5,26 $\pm$ 2,28 (19)	10,53 $\pm$ 3,21 (19)	–	–	15,79 $\pm$ 3,91 (19)
		Левая	12,50 $\pm$ 3,50 (16)	18,75 $\pm$ 4,26 (16)	13,33 $\pm$ 3,61 (15)	12,50 $\pm$ 3,50 (16)	–
	I	Правая	33,33 $\pm$ 5,67 (9)	22,22 $\pm$ 4,67 (9)	–	–	11,11 $\pm$ 3,32 (9)
		Левая	–	–	16,67 $\pm$ 4,06 (6)	–	16,67 $\pm$ 4,06 (6)
Женский	U	Правая	31,25 $\pm$ 5,30 (32)	31,25 $\pm$ 5,30 (32)	3,13 $\pm$ 1,76 (32)	–	9,38 $\pm$ 3,02 (32)
		Левая	22,22 $\pm$ 4,57 (27)	20,00 $\pm$ 4,36 (25)	3,57 $\pm$ 1,88 (28)	7,41 $\pm$ 2,69 (27)	7,14 $\pm$ 2,65 (28)
	R	Правая	37,5 $\pm$ 5,65 (40)	9,09 $\pm$ 2,97 (33)	–	–	7,32 $\pm$ 2,66 (41)
		Левая	34,29 $\pm$ 5,49 (35)	22,22 $\pm$ 4,52 (36)	5,26 $\pm$ 2,27 (38)	2,63 $\pm$ 1,61 (38)	21,95 $\pm$ 4,47 (41)
	I	Правая	50,00 $\pm$ 6,89 (10)	12,50 $\pm$ 3,52 (8)	–	10,00 $\pm$ 3,146 (10)	–
		Левая	50,00 $\pm$ 6,86 (12)	–	–	–	7,14 $\pm$ 2,66 (14)

При билатеральном сравнении долей совпадений также наблюдались специфические особенности, связанные с полом: у мужчин для II правого луча ульнарного типа кистей доля совпадений достоверно выше (30,16%), чем для левых (16,95%, $p < 0,047$). У женщин аналогичные статистически значимые различия противоположной билатеральной направленности выявлены для V луча радиального типа кистей, 7,32% совпадений на правых и 21,95% на левых ($p < 0,0286$).

Билатеральные полоспецифичные различия ярко проявились и при анализе различий долей совпадений на одноимённых лучах разных морфологических типов кисти у представителей одного пола. Согласно по-

лученным результатам у мужчин такие различия присущи I, II и V лучам правой кисти. На I правых лучах процент совпадений выше на ульнарного типа кистях, чем радиального (24,24% и 5,26% соответственно, $p < 0,0352$), на промежуточного типа кистях выше, чем радиальных (33,33 и 5,26%, $p < 0,0284$). Для II правого луча доля встречаемости совпадений на ульнарных кистях была выше в три раза, чем радиальных (30,16 и 10,53%, $p < 0,0414$). На V правом луче наблюдаются различия противоположной направленности, доля совпадений на ульнарных кистях достоверно меньше, чем радиальных (4,48 и 15,79%, соответственно, $p < 0,0337$).

У женщин анализ различий долей совпадений на одноимённых лучах разных морфологических типов кисти выявил их на II луче правых кистей, а также на I и V лучах левых кистей. На II луче правых ульнарных кистей обнаружено большее число совпадений, чем радиальных (31,25 и 9,09% соответственно, $p < 0,0153$), на I луче левых кистей аналогичные различия для типов кисти составили 50,0 и 22,22% ($p < 0,0441$, табл. 1). В отличие от мужчин, у женщин различия противоположной направленности наблюдались на V левом луче, доля совпадений на ульнарных кистях достоверно меньше, чем радиальных (7,14 и 21,95%, соответственно, $p < 0,0495$). Половые различия в долях совпадений значений пропорций лучей кисти со значениями обобщённых r -пропорций проявились только

для I луча правых кистей радиального типа (см. табл. 1). У женщин доля совпадений была в семь раз выше, чем у мужчин (37,5 и 5,26% соответственно, $p < 0,0059$).

При анализе соотношений костных сегментов пальцев наибольший процент совпадений их значений с соответствующими эталонными значениями золотой пропорции и вурфа установлен для I и III пальцев независимо от пола и стороны тела. Формула соотношений частоты таких совпадений по типам кисти имеет вид: $R > U > N$, в женских кистях процент совпадений выше. Наименьшая доля совпадений установлена для II и V пальцев правых мужских кистей (табл. 2). У женщин на II и V пальцах независимо от стороны тела и типа кисти совпадений не обнаружено вообще.

Таблица 2

Частота совпадений наблюдаемых значений соотношений костных сегментов пальцев кисти с соответствующими эталонными значениями золотого сечения (для I пальца) и вурфа (для II–V пальцев), %

Пол	Тип кисти	Сторона тела	Пальцы кисти, $P \pm s_p (n)$				
			I	II	III	IV	V
Мужской	U	Правая	12,12 $\pm$ 3,34 (66)	1,49 $\pm$ 1,22 (67)	–	11,94 $\pm$ 3,31 (67)	1,49 $\pm$ 1,22 (67)
		Левая	21,67 $\pm$ 4,34 (60)	–	11,67 $\pm$ 3,29 (60)	8,33 $\pm$ 2,81 (60)	–
	R	Правая	26,32 $\pm$ 5,00 (19)	5,26 $\pm$ 2,283 (19)	26,32 $\pm$ 5,00 (19)	10,53 $\pm$ 3,21 (19)	–
		Левая	18,75 $\pm$ 4,26 (16)	–	25,00 $\pm$ 4,90 (16)	12,50 $\pm$ 3,50 (16)	–
	I	Правая	11,11 $\pm$ 3,32 (9)	–	22,22 $\pm$ 4,67 (9)	–	–
		Левая	14,29 $\pm$ 3,76 (7)	–	14,29 $\pm$ 3,76 (7)	–	–
Женский	U	Правая	10,00 $\pm$ 3,13 (20)	–	25,00 $\pm$ 4,87 (20)	35,00 $\pm$ 5,70 (20)	–
		Левая	31,25 $\pm$ 5,45 (16)	–	31,25 $\pm$ 5,449 (16)	12,50 $\pm$ 3,50 (16)	–
	R	Правая	21,88 $\pm$ 4,51 (32)	–	15,63 $\pm$ 3,853 (32)	12,50 $\pm$ 3,46 (32)	–
		Левая	6,45 $\pm$ 2,51 (31)	–	29,03 $\pm$ 5,14 (31)	9,68 $\pm$ 3,06 (31)	–
	I	Правая	10,00 $\pm$ 3,15 (10)	–	10,00 $\pm$ 3,146 (10)	–	–
		Левая	7,14 $\pm$ 2,66 (14)	–	42,86 $\pm$ 6,347 (14)	7,14 $\pm$ 2,66 (14)	–

В отличие от костных лучей в соотношениях сегментов пальцев не наблюдается выраженных от пола или типа кисти закономерностей распределения числа их совпадений с обобщёнными r -пропорциями. В мужских кистях как билатеральные, так и зависимые от морфологического типа кисти различия в частотах совпадений наблюдаемых и эталонных значений r -пропорций

отсутствовали (см. табл. 2). Статистически значимые билатеральные различия в частоте совпадений для женщин были присущи только кистям радиального типа для I ($p < 0,0428$) и III ($p < 0,0468$) пальцев, на правых пальцах процент совпадений при этом был статистически значимо выше, чем на левых. Различия в частоте совпадений в зависимости от типа кисти проявились

у женщин на I и 4 пальцах. При этом на I левом пальце процент совпадений на ульнарного типа кистях (31,25%) выше, чем на радиальных (6,45%, $p < 0,0129$), а на IV правых пальцах аналогичные различия составляют 35 и 12,5% ($p < 0,0330$, табл. 2). Половые различия по частоте совпадений пропорций костных пальцевых сегментов были нами обнаружены на ульнарного типа кистях. На III пальцах левых кистей у мужчин доля совпадений в три раза ниже, чем у женщин (11,67 и 31,25%, $p < 0,0262$), IV пальцах правых кистей аналогичные отношения составили 11,94 и 35% ($p < 0,0096$, см. табл. 2).

Установленный в настоящем исследовании наибольший процент совпадений р-пропорций для кистей промежуточного типа характеризует последний как наиболее оптимальный с позиции биологического совершенства. Это промежуточный тип кисти между двумя её основными типами – ульнарным, преобладающим по частоте встречаемости у мужчин, и радиальным, преобладающим у женщин. Нельзя при этом исключить определённую вероятность того, что кинематика промежуточного типа кисти при равенстве внешней, выступающей за пределы кисти длины билатерально симметричных лучей более рациональна с функциональной, механической точки зрения. Нелинейный характер распределения показателей золотой пропорции для пальцев обусловлен, на наш взгляд, реализацией функции захвата (grasping), а наиболее близкие к вурфу значения ($\approx 1,31$), выявленные для III пальцев [2], характеризуют последние, как наиболее оптимальные кинематические блоки в реализации grasping-механизма кисти. Более высокая частота совпадений сегментов лучей и пальцев кисти с эталонными значениями золотого сечения и вурфа у женщин, вероятно, объясняется большей «забуференностью» морфогенеза женского организма по сравнению с мужским организмом. В функциональном, кинематическом и эстетическом аспектах радиальный тип кисти является более совершенным, эволюционно устойчивым [1]. Однако реальная частота встречаемости инвариантных пропорций костных сегментов в кистях промежуточного типа намного выше, чем радиальных. Таким образом, в результате проведённого нами исследования следует признать, что однозначного соответствия оптимальности (преобладания) типа анатомической конструкции кисти идеальным, с точки зрения организации формы, пропорциям её сегментов не существует.

Существенное значение установленные нами закономерности могут иметь

при конструировании экзоскелетов, призванных обеспечить максимально эффективную реабилитацию постинсультных пациентов, их инженерные решения должны опираться на фундаментальные закономерности структурной организации частей тела, обеспечивающих как общую, так и частную локомоцию [10]. Эффективность максимально приближённых к реальной биологической форме конструкций (но не идеальных с точки зрения универсальных пропорций) с эргономической точки зрения может быть намного большей с учётом эволюционно выработанной устоявшейся системы пространственно-временной организации сигналов их управления. Особенностью живых систем является высокая пластичность морфогенеза, подверженно-го влиянию значительного числа внешних и внутренних факторов (в особенности – костного скелета) и явления соотносительной изменчивости, что также требует учёта в конструировании кибернетических аналогов кисти.

Обобщая результаты настоящего и предыдущего исследований, следует отметить, что в целом, существующие в научной литературе представления о высокой частоте совпадения значений соотношений костных или сгибательных, функциональных сегментов пальцев и кисти золотым пропорциям не соответствуют реальной действительности. Как видно из результатов настоящего исследования, на некоторых лучах они встречаются чрезвычайно редко, на некоторых отсутствуют (II, IV и V лучи). Наблюдаются чётко выраженные различия в степени приближения соотношений костных сегментов лучей и пальцев к идеальным в зависимости от пола и преобладающего у его представителей морфологического типа кисти. Распределения этих соотношений с учётом билатеральной организации руки близки к зеркальным (обратной симметрии), в том числе и в пределах самой кисти, в ульнарно-радиальном градиенте относительно центра её симметрии – III луча. Очевидно, что не в последнюю очередь это явление обусловлено наличием у человека межполушарной двигательной асимметрии. Полученные нами результаты должны быть учтены при конструировании в ближайшем будущем гендерно-специфичной робототехники, для того чтобы совершенство биологических структур не было принесено в жертву совершенству инженерных решений их воплощения, а последние были максимально эффективными.

Авторы благодарят РФФИ за финансовую поддержку исследования, результаты которого изложены в настоящей статье.

Авторы заявляют об отсутствии каких бы то ни было конфликтов интересов с кем бы, то ни было в отношении идеи, планирования, выполнения и опубликования результатов настоящего исследования и их последующего использования в коммерческих или иных целях.

Список литературы

1. Волоцкой М.В. Новый способ антропологической характеристики дистального профиля кисти // Антропологический журнал. – 1932. – № 1. – С. 113–117.
2. Ермоленко А.С., Хайруллин Ф.Р., Хайруллин Р.М. Значения чисел Фибоначчи в соотношениях костных сегментов кисти человека // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 241–244.
3. Заренков Н.А. Биосимметрия. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. – 320с.
4. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в патофизиологии и экспериментальной магнитобиологии / Н.М. Исаева, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин; под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. – М., Тула, Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2007. – 136 с.
5. Петухов С.В. Биомеханика, бионика и симметрия. – М.: Наука, 1981. – 240 с.
6. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии: пер. с англ. – М.: Мир, 1969. – 215 с.
7. Шапаренко П.Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе. – Винница: б. и., 1994. – 225 с.
8. Шевкуненко В.Н. Типовая и возрастная анатомия. – Л.: ВМА им. С.М. Кирова, 1925. – 141 с.
9. Хайруллин Р.М. Морфологические типы кисти в юношеском периоде индивидуального развития // Российские морфологические ведомости. – 2001. – № 1–2. – С. 103–105.
10. Development and pilot testing of HEXORR: hand EXOskeleton rehabilitation robot / C.N. Schabowsky, S.B. Godfrey, R.J. Holley, P.S. Lum // J. Neuroeng. Rehabil. – 2010. – Issue 28. – P. 7–36.

Рецензенты:

Музурова Л.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», г. Саратов;

Маслякова Г.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 09.09.2011.

УДК 616.71-007.234:616-001.5

РЕПАРАТИВНОЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ

Хвостова С.А.*Курганский государственный университет, Курган, e-mail: official@kgsu.ru*

На рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar» (США) серии DPX, модель NT с программой enCore™2002 изучали минеральную плотность области переломов, а также всей конечности и всего скелета. Одновременно определяли изменения массы мышечной, соединительной и жировой тканей как в конечности, так и во всем теле. Впервые провели наблюдение за изменением площади конечности и всего тела после травм. Установлено, что масса минеральных веществ в скелете за время фиксации после двойного перелома бедра уменьшалась на 15%. Через 1 месяц после снятия аппарата эта величина составляла 7%, а через 1,5 года – 4%. При переломах бедра и голени эти же показатели были равны соответственно 22, 10 и 5%. Эти изменения необходимо учитывать и корректировать для активизации репаративного процесса.

Ключевые слова: минералы скелета, переломы множественные

REPARATIVNOE KOSTEOBRAZOVANIE AFTER FRACTURES IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Chvostova S.A.*Kurgan State University, Kurgan, e-mail: official@kgsu.ru*

Radiographic bi-energetical bone densitometer of the firm «General Electric Medical Systems/Lunar» serium DPX, model NT with the program enCore™2002 was used for studying mineral density of the fracture area, and also of the whole limb and the whole skeleton. At the same time we monitored changes in weight of muscular, connective and fat tissues both in the limb and the whole body. For the first time, the area of the limb and the whole body after trauma have been monitored. 15% weight decrease of minerals in the skeleton was revealed during fixation after two-level femoral fracture. In 1 month after frame removal this figure was 7%, and in 1.5 years – 4%. In femoral and tibial fractures these indices were 22, 10 and 5% correspondingly. These changes should be considered and corrected for activation of the reparative process.

Keywords: skeletal minerals, multiple fractures

Множественные переломы длинных костей характеризуются длительностью восстановления трудоспособности. Существенный прогресс в лечении таких больных достигнут благодаря применению чрескостного остеосинтеза по Илизарову, а в познании состояния репаративного процесса важную роль играет рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия, дополненная радионуклидными методами для оценки кровообращения и активности репаративного процесса [1]. Обследования на денситометре позволяют определить минеральную плотность (МП) не только отдельных костей, но и всего скелета, а также такие важные в лечебном процессе показатели, как площадь конечности, ее массу, сколько в ней минералов, какова их плотность, сколько мышечной, соединительной и жировой тканей. Над этой проблемой мы работаем с 1976 года, но только техника сегодняшнего дня дает возможность очень точно и быстро получить полную информацию о течении репаративного процесса [2].

Патология костно-мышечной системы стоит в ряду наиболее значимых медицинских проблем с выраженным влиянием на экономику общества во всем мире. Совершенно очевидно, что многие переломы, особенно проксимальной трети бедренной

кости, приводят не только к высоким показателям летальности, но и социальной дезадаптации. Это остро ставит вопрос о совершенствовании тактики лечения больных с множественными переломами.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы с помощью современных методов обследования выяснить те процессы, которые протекают в конечности после множественных переломов, и на их основе совершенствовать методику лечения и тактику ведения больных.

Материал и методы исследования

Наблюдения проведены на 67 больных с множественными переломами обоого пола, из них 40 мужчин и 37 женщин в возрасте 18–45 лет. Лечение проводилось методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Измерения минеральной плотности костей (МПК) скелета, массы мышечной, соединительной и жировой тканей проводили на костном денситометре фирмы «GE /Lunar» (США) серии DPX, модель NT. Измерения выполняли в стандартных точках: поясничном отделе позвоночника, шейках бедренных костей и во всем теле. В позвоночнике, наряду с МПК (г/см²), определяли суммарное содержание минералов в граммах во всем позвоночнике, а также суммарную величину в L₂–L₄.

Исследование обменных процессов в костях проводили с радиофармпрепаратом (РФП) в виде ⁹⁹Tc-пирофосфата (меченый пирофосфат), который вводили внутривенно за 3 часа до обследования больного на гамма-камере.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Состояние травмированной конечности после косых переломов

Результаты клинического обследования показали, что во время фиксации конечности в аппарате Илизарова площадь ее увеличивалась на 2%. Через 1,5 месяца после снятия аппарата она была больше на 1,3%; а через 1,5 года находилась в пределах нормы. Количество минеральных веществ на фиксации уменьшено на 20%, через 1,5 месяца после снятия аппарата – на 7,7%. Через 1,5 года минералов в конечности меньше на 3,8%.

Накопление меченого пирофосфата (РФП) с каждым днем после перелома непрерывно нарастало (рис. 1–2), в то время как рентгенологически в этот период никаких изменений в костных фрагментах не обнаружено: плотность тени фрагментов визуально не изменена, контуры концов четкие. Изменения в виде деминерализации концов отломков обнаружены на 2-й неделе. В это время и до конца 2-го месяца активность меченого РФП продолжала непрерывно нарастать (рис. 1–3).

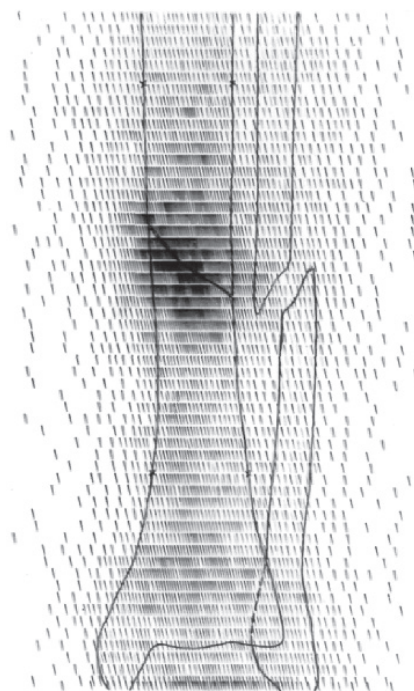
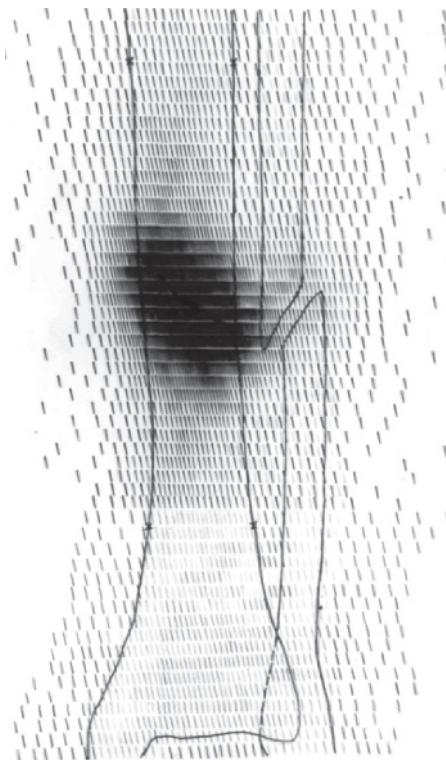
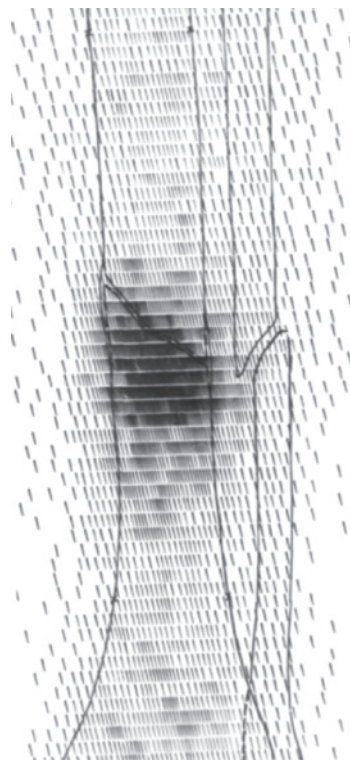


Рис. 1. Сканограмма, демонстрирующая локализацию меченого пирофосфата при костеобразовании в области перелома на 14-й день



56 дней после перелома



3 месяца после перелома

Рис. 2. Сканограммы, отражающие по величине накопления меченого пирофосфата активность репаративного процесса на 56-й день лечения и через 3 месяца после его окончания

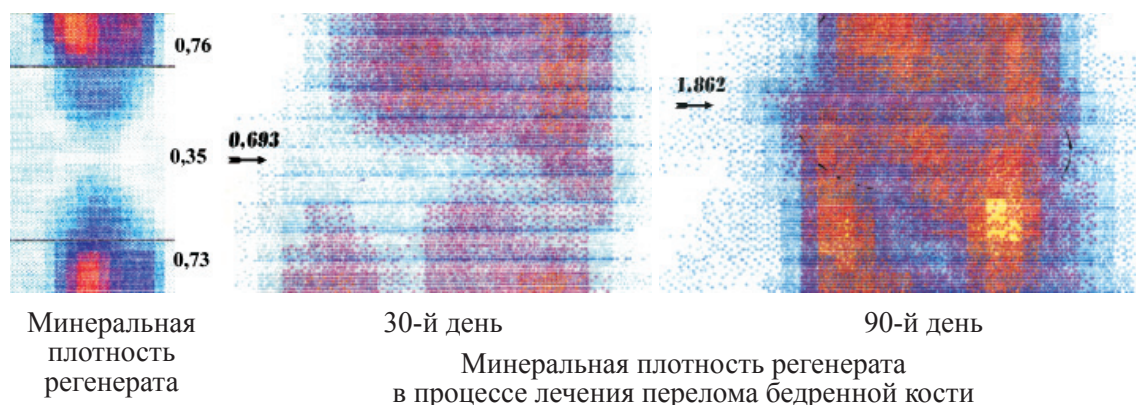


Рис. 3. Принцип роста регенерата между костными отломками и его минерализация в процессе заполнения пространства, образовавшегося после перелома

2. Переломы проксимальной трети бедренной кости

Наблюдения проведены на 35 больных с переломами проксимальной трети бедренной кости. Больные были подразделены на четыре группы в зависимости от характера перелома:

- 1) чрезвертельные переломы – 8 больных;
- 2) чрезвертельные с отрывом малого вертела – 9;
- 3) межвертельные – 8;
- 4) вертельно-диафизарные (межвертельные) с отрывом малого вертела – 10.

Стабильная фиксация отломков аппаратом Г.А. Илизарова обеспечивала оптимальные условия для регенерации кости, способствуя активизации поведения больных. Уже на следующий день после операции больные могли ходить с помощью костылей. Срок фиксации аппаратом зависел от возраста, давности поступления и тяжести травмы и составлял 50–70 дней.

На 1–3 дни от возникновения перелома меченый пирофосфат после введения появ-

лялся в участке проксимальнее перелома на 8–12 с позднее, чем в противоположной здоровой конечности. К 7-му дню это различие уменьшалось до 4 с. К 14-му дню различие во времени появления технефора в больной и здоровой конечностях уменьшалось до 2 с, а с 21-го дня было одинаковым.

Таким образом активность репаративного процесса зависит и от локализации перелома.

Первая группа (чрезвертельные переломы)

В первые 2 недели после травмы в костной фазе в области перелома накопление РФП было меньше, чем в прилежащих отделах кости, но в последующие недели величина накопления непрерывно нарастала и была максимальной на 28 день (рис. 4). В дальнейшем отмечена тенденция к сужению зоны накопления препарата и локализация РФП по линии перелома, однако накопление оставалось высоким даже через 4 месяца после травмы (табл. 1).

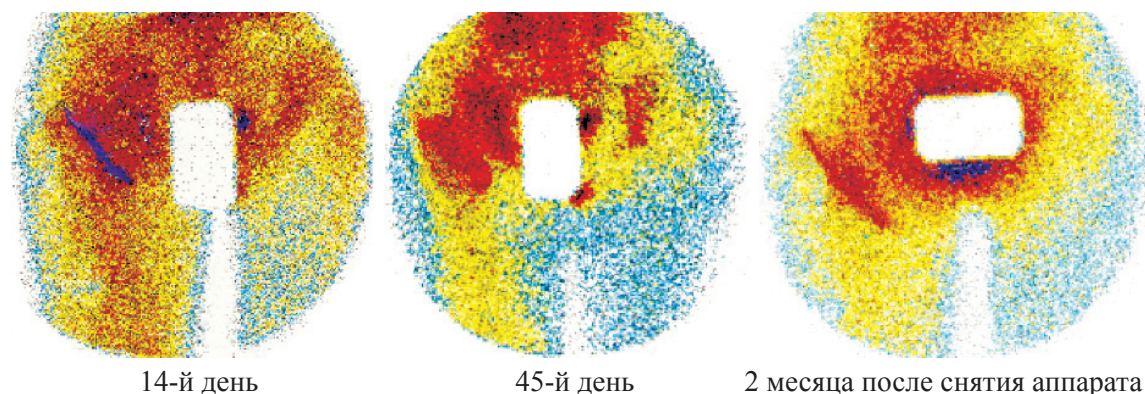


Рис. 4. Сцинтиграммы, отражающие состояние репаративного костеобразования в процессе лечения чрезвертельных переломов. По мере сращения перелома величина меченого пирофосфата убывает, а после снятия аппарата он локализуется в основном в месте перелома

Таблица 1

Динамика накопления меченого пирофосфата (%) в области проксимального отдела бедренной кости в процессе лечения чрезвертельных переломов ($M \pm SD$)

Место измерения	Дни после перелома				После снятия аппарата (месяцы)	
	14	28	45	60	2	4
Головка	151* $\pm$ 7	184* $\pm$ 9	161* $\pm$ 7	151* $\pm$ 6	136 $\pm$ 6	127 $\pm$ 64
Шейка	161* $\pm$ 6	202* $\pm$ 10	181* $\pm$ 5	161* $\pm$ 7	140 $\pm$ 3	133 $\pm$ 4
2 см проксимальнее	348* $\pm$ 16	381* $\pm$ 18	373* $\pm$ 15	339* $\pm$ 14	268* $\pm$ 10	186* $\pm$ 8
Перелом	209* $\pm$ 21	232* $\pm$ 22	381* $\pm$ 19	422* $\pm$ 18	283* $\pm$ 12	239* $\pm$ 9
2 см дистальнее	374* $\pm$ 18	396* $\pm$ 8	354* $\pm$ 17	337* $\pm$ 16	276* $\pm$ 8	192* $\pm$ 7

Примечание — здесь, а также в табл. 2–4 знаком «*» обозначены данные, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений в противоположной здоровой конечности.

Данные костной денситометрии свидетельствовали о том, что между костными отломками происходило постепенное увеличение МПК. Через 1,5 месяца после травмы МПК составляла 45% от нормы, а через 4 была близка к нормальным значениям — $0,978 \pm 0,039$ г/см².

На расстоянии 2 см от места перелома выявлены следующие изменения МПК: на 14 день она составляла $0,826 \pm 0,073$ г/см² (у здоровых людей $1,063 \pm 0,048$ г/см²), через 1,5 месяца фиксации значение МПК уменьшалось на $25 \pm 2,3\%$. Затем происходило постепенное увеличение и к 4-му месяцу после травмы она составляла $1,245 \pm 0,098$ г/см², что превышало исходный уровень на 11,8%.

Обнаружено непрерывное уменьшение накопления пирофосфата и восстановление кровообращения, что свидетельствовало о сращении отломков и о возможности

снятия аппарата. В условиях отсутствия аппарата величина накопления пирофосфата продолжала снижаться, однако и через 10–12 месяцев она была выше нормы.

Отмечены изменения и в противоположной конечности, где МПК также постепенно уменьшалась и через 1,5 месяца фиксации была снижена на 10,2%, а через 2 месяца приближалась к значениям у здоровых лиц.

Вторая группа (чрезвертельные переломы с отрывом малого вертела)

В малом вертеле в первые две недели отмечена лишь тенденция к накоплению меченого пирофосфата (табл. 4). Недостаточное количество РФП отчетливо было видно даже на 45 день, что указывает на слабую интенсивность костеобразования в области малого вертела, и только через 2 месяца после снятия аппарата идет активный процесс костеобразования (рис. 5)

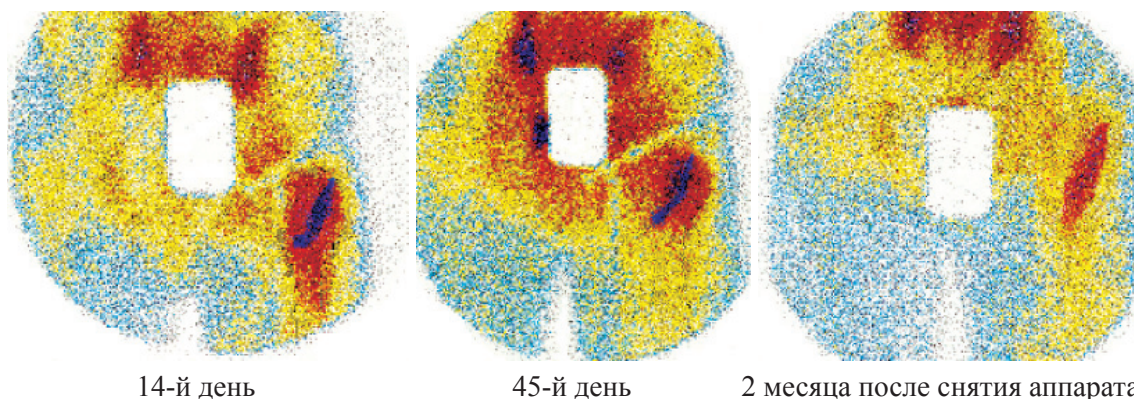


Рис. 5. Сцинтиграммы, отражающие состояние репаративного костеобразования в процессе лечения чрезвертельных переломов с отрывом малого вертела

Третья группа (межвертельные переломы)

Накопление меченого технефора в вертелях и во всей проксимальной трети бе-

дренной кости не отличалось от первой группы, но было значительно меньшим по линии перелома, а также в шейке и головке бедренной кости (табл. 3).

Таблица 2

Динамика накопления меченого пирофосфата (%) в области проксимального отдела бедренной кости в процессе лечения чрезвертельных переломов с отрывом малого вертела ($M \pm SD$)

Место измерения	Дни после перелома				После снятия аппарата (месяцы)	
	14	28	45	60	2	4
Головка	129 $\pm$ 4	190* $\pm$ 5	144* $\pm$ 3	130 $\pm$ 3	119 $\pm$ 3	109 $\pm$ 2
Шейка	141* $\pm$ 3	217* $\pm$ 5	159* $\pm$ 4	139 $\pm$ 3	120 $\pm$ 3	111 $\pm$ 2
2 см проксимальнее	221* $\pm$ 7	303* $\pm$ 9	183* $\pm$ 4	163* $\pm$ 5	130 $\pm$ 3	118 $\pm$ 4
Перелом	189* $\pm$ 7	225* $\pm$ 8	293* $\pm$ 6	275* $\pm$ 5	253* $\pm$ 4	242* $\pm$ 6
2 см дистальнее	248* $\pm$ 8	307* $\pm$ 9	175* $\pm$ 5	147* $\pm$ 4	126 $\pm$ 3	123 $\pm$ 3
Малый вертел	83 $\pm$ 3	175* $\pm$ 7	259* $\pm$ 8	289* $\pm$ 5	266* $\pm$ 3	232* $\pm$ 4

Таблица 3

Динамика накопления меченого пирофосфата (%) в области проксимального отдела бедренной кости в процессе лечения межвертельных переломов ($M \pm SD$)

Место измерения	Дни после перелома				После снятия аппарата (месяцы)	
	14	28	45	60	2	4
Головка	127 $\pm$ 9	165* $\pm$ 7	169* $\pm$ 13	148* $\pm$ 5	129 $\pm$ 9	123 $\pm$ 5
Шейка	133 $\pm$ 10	184* $\pm$ 12	185* $\pm$ 13	157* $\pm$ 4	136 $\pm$ 8	130 $\pm$ 6
2 см проксимальнее	329* $\pm$ 13	367* $\pm$ 13	382* $\pm$ 12	341* $\pm$ 14	276* $\pm$ 12	178* $\pm$ 8
Перелом	189* $\pm$ 16	271* $\pm$ 23	342* $\pm$ 20	409* $\pm$ 14	268* $\pm$ 11	231* $\pm$ 9
2 см дистальнее	365* $\pm$ 12	402* $\pm$ 14	359* $\pm$ 13	341* $\pm$ 11	181* $\pm$ 7	181 $\pm$ 6

Четвертая группа (вертельно-диафизарные переломы)

При таких переломах кровообращение страдает в наибольшей степени, так как линия перелома проходит не на уровне метафиза, где много трабекулярной кости, а диафиза, где в основном компактная кость. В силу этого в формирующемся регенерате между костными фрагментами кровообращение на 14 день было ускорено и составляло

205 $\pm$ 10,9%, в то время как при межвертельных – 289 $\pm$ 7,7%. Над проекцией малого вертела показатель кровотока составил 36 $\pm$ 2,8% от уровня в нормальной здоровой кости. До 28-го дня кровотока был ниже, чем во второй группе, а затем различия уже не выявлялись. В силу снижения кровотока накопление и поглощение меченого технефора было также меньшим (табл. 4). Однако эти различия сохранялись только на протяжении первого месяца после травмы.

Таблица 4

Динамика накопления меченого пирофосфата (%) в области проксимального отдела бедренной кости в процессе лечения чрезвертельных переломов ($M \pm SD$)

Место измерения	Дни после перелома				После снятия аппарата (месяцы)	
	14	28	45	60	2	4
Головка	127 $\pm$ 5	176* $\pm$ 6	159* $\pm$ 5	145* $\pm$ 4	132 $\pm$ 3	128 $\pm$ 4
Шейка	120 $\pm$ 4	195* $\pm$ 9	171* $\pm$ 8	164* $\pm$ 5	143* $\pm$ 4	132 $\pm$ 5
2 см проксимальнее	265* $\pm$ 15	303* $\pm$ 12	285* $\pm$ 11	240* $\pm$ 8	194* $\pm$ 7	186* $\pm$ 6
Перелом	184* $\pm$ 10	241* $\pm$ 17	459* $\pm$ 13	329* $\pm$ 9	273* $\pm$ 8	241* $\pm$ 10
2 см дистальнее	178* $\pm$ 6	245* $\pm$ 9	346* $\pm$ 10	377* $\pm$ 13	193* $\pm$ 7	182* $\pm$ 6

Впервые проведено столь многогранное исследование процессов, протекающих в конечности после множественных переломов, а также изучены опосредованные изме-

нения во всем теле. В основе репаративного процесса лежит ускорение кровообращения в травмированной конечности, а постоянно возрастающее количество накапливающегося

ся пирофосфата свидетельствует, что активно протекает деминерализация и он откладывается на место уходящего кальция [3, 4]. Подтверждением этого положения является то, что через 2,5 месяца фиксации количество минеральных веществ уменьшается в конечности на 28–32%. Через 4 месяца фиксации МП близка к норме, но перестроечные процессы в костной мозоли, как показали наблюдения с меченым пирофосфатом, продолжаются до 5 лет, когда МП достигала 153–162%. Через 10–12 лет эта МП составляла 138–152%.

Во всем скелете масса минералов оставалась меньше нормы на 10% даже через 1,5 года после завершения лечения. Можно предположить, что в основе этого эффекта лежит меньшая двигательная активность, чем до травмы, и снижение концентрации половых гормонов.

Длительная фиксация конечности в аппарате приводила к уменьшению массы мышечной, соединительной тканей и компенсаторному увеличению жировой. При переломах бедра и голени изменения на 2,5% большие, чем при переломах одного бедра.

Через 1,5 года после переломов бедра масса мышечной, соединительной тканей была уменьшена на 4,2%, бедра и голени, когда фиксировалась вся конечность, на 4,9%. Но масса этих тканей уменьшалась не только в фиксированной конечности, но и во всем теле: при переломах бедра на 2%, бедра и голени – на 3%.

Выводы

1. Через 2,5 месяца фиксации места перелома аппаратом Илизарова количество минеральных веществ во всей конечности уменьшается на 28–32%. Через 4 месяца

фиксации МПК близка к норме, но перестроечные процессы в костной мозоли, как показали наблюдения с меченым пирофосфатом, продолжаются до 5 лет, когда МПК достигала 153–162%. Через 10–12 лет МПК составляла 138–152%.

2. Во всем скелете масса минералов оставалась меньше нормы на 10% даже через 1,5 года после завершения лечения. Можно предположить, что в основе этого эффекта лежат меньшая двигательная активность, чем до травмы, и снижение концентрации половых гормонов.

Список литературы

1. Свешников А.А. Современная диагностическая техника в ортопедо-травматологической клинике // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 54–60.
2. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективной функционального состояния внутренних органов при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
3. Sveshnikov A.A. Mineralstoffwechsel bei Knochenbrüchen nach den Ergebnissen der Photonen Absorptionsmessung / A.A.Sveshnikov, N.V. Oficerova // Radiol. Diagn. (Berl.). – 1985. – Bd 26. – S. 407–412.
4. Свешников А.А. Изменение минерального компонента кости при переломах / А.А. Свешников, Н.В. Офицерова // Пат. физиол. – 1984. – № 3. – С. 53–57.

Рецензенты:

Бордуновский В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Челябинск;

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и гигиены человека, Курганского государственного университета Министерства образования и науки РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 378.147-322:611(07.07)

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОЙ САМООБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Ходжаян А.Б., Агранович Н.В.*ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»,
Ставрополь, e-mail: k-polikl@yandex.ru*

Современные достижения науки и широкое внедрение научных технологий в производственные процессы всех отраслей, в том числе и в сферу медицинского обслуживания населения, кардинально изменили не только условия трудового процесса, но и высоко подняли планку требований к выпускникам высших учебных заведений. Основная задача высшего медицинского образования на современном этапе заключается в формировании творческой личности специалиста, способного к саморазвитию, самообразованию, инновационной деятельности. Одним из инновационных методов обучения при организации самостоятельной работы студентов в медицинском вузе является «деловая игра». Студент высшего учебного заведения должен не только получать знания по предметам программы, овладевать умениями и навыками, методами исследовательской работы, но и уметь самостоятельно приобретать новые научные сведения при имитации, профессиональной деятельности в обстановке, максимально приближенной к условиям реальной жизни.

Ключевые слова: образование, самостоятельная работа, медицинский вуз

ESPECIALLY THE EFFECTIVE SAMOOBRAZOVATEL'NOJ OF STUDENTS IN A MEDICAL UNIVERSITY

Hodzhayan A.B., Agranovich N.V.*GBOU HBO «Stavropol State Medical Academy», Stavropol, e-mail: k-polikl@yandex.ru*

Modern science and the widespread introduction of scientific technologies in production processes in all sectors, including in the scope of the health service, radically changed not only conditions of the labour process, but also greatly raised the bar requirements for graduate students. The main task of higher medical education at the present stage is the formation of creative personality, capable of self-development, self-education, innovation. One of innovative teaching methods to the independent work of students in a medical institution is «business game». Student of the higher education institution must not only receive knowledge from subjects program, acquire skills, research methods, but also to be able to independently acquire new scientific information in imitation of professional activity in an environment as close to real life.

Keywords: education, independent work, medical high school

Основная задача высшего образования на современном этапе заключается в формировании творческой личности специалиста, способного к саморазвитию, самообразованию, инновационной деятельности [Плотникова О., 2005; Портных В. 2006]. Решение этой задачи вряд ли возможно только путем передачи знаний в готовом виде от преподавателя к студенту. Необходимо перевести студента из пассивного потребителя знаний в активного их творца, умеющего сформулировать проблему, проанализировать пути ее решения, найти оптимальный результат и доказать его правильность. Современные достижения науки и широкое внедрение научных технологий в производственные процессы всех отраслей, в том числе и в сферу медицинского обслуживания населения, кардинально изменили не только условия трудового процесса, но и высоко подняли планку требований к выпускникам высших учебных заведений. Современная система высшего медицинского образования призвана готовить молодых специалистов с высоким уровнем теоретической подготовки по своей врачебной специальности, способных быстро и эффективно реагировать

на современные достижения медицинской науки, владеющих широким спектром клинического мышления и навыками эпидемиологической оценки ситуации, готовых внедрять новые технологии в практическое здравоохранение.

В этой связи учебный процесс в вузе предусматривает поэтапное и последовательное овладение каждым студентом знаниями на теоретическом и практическом уровне с обязательной реализацией таких функций, как формирование личности и, конечно же, развитие интеллектуальных способностей, определяющих индивидуальный способ мышления, способствующих саморазвитию личности. В последнее десятилетие при реализации учебного процесса в высших учебных заведениях широко используются различные инновационные технологии. В частности, инновации в образовании проявляются в тенденциях накопления и видоизменения инициатив и нововведений в образовательном пространстве (новые методики и приемы обучения), которые обуславливают изменения в сфере образования и трансформацию его содержания и качества на более высокий уровень.

Одной из главных составляющих учебного процесса является обучение, представляющее собой совместную или самостоятельную деятельность студентов и преподавателей по достижению определенных знаний, умений и навыков, результатом которой проявляется качеством подготовки студентов [Алханов А. 2005]. Важная роль в процессе обучения отводится самостоятельной работе студентов над учебным материалом на фоне усиления ответственности преподавателей за развитие навыков самостоятельной работы, за стимулирование профессионального роста студентов, воспитание их творческой активности и инициативы. Две последние составляющие образования формируются именно в процессе самостоятельной работы студентов. В этом плане следует признать, что самостоятельная работа студентов является не просто важной формой образовательного процесса, а должна стать его основой. Это предполагает ориентацию на активные методы овладения знаниями, развитие творческих способностей студентов, переход от поточного к индивидуализированному обучению с учетом потребностей и возможностей личности. Речь идет не просто об увеличении числа часов на самостоятельную работу. Усиление роли самостоятельной работы студентов означает принципиальный пересмотр организации учебно-воспитательного процесса в вузе, который должен строиться так, чтобы развивать умение учиться, формировать у студента способности к саморазвитию, творческому применению полученных знаний, способам адаптации к профессиональной деятельности в современном мире.

Студент высшего учебного заведения должен не только получать знания по предметам программы, овладевать умениями и навыками использования этих знаний, методами исследовательской работы, но и уметь самостоятельно приобретать новые научные сведения. Особое значение это имеет для специалистов медицинского профиля, которые в течение всей трудовой деятельности обязаны повышать свой профессиональный уровень в соответствии с развитием современных технологий и инноваций в медицине. Самостоятельная работа рассматривается, с одной стороны, как вид деятельности, стимулирующий активность, самостоятельность, познавательный интерес, и как основа самообразования, толчок к дальнейшему повышению квалификации, а с другой – как система мероприятий или педагогических условий, обеспечивающих руководство самостоятельной деятельностью студентов. В образовательном процессе высшего профес-

сионального образовательного учреждения выделяется два вида самостоятельной работы студентов: в учебное и внеучебное время [Морозова Л.А., 2006].

Самостоятельная работа студентов в учебное время включает в себя работу на лекциях и практических занятиях, которую можно проводить в различных формах – «мозговой атаки», дискуссий, обсуждения конкретных ситуаций и т.д.

Особый интерес для нас представляет самостоятельная работа студентов во внеурочное время, которая позволяет студенту корректировать ранее полученные знания (на лекциях, практических занятиях и т.п.) с теми, которыми он овладел в ходе самостоятельного изучения материала. Внеурочное приобретение знаний может быть получено различными способами.

Самостоятельная работа с литературой по специальности. Данный вид внеурочной самостоятельной работы требует наличия соответствующих качеств. Важнейшими из них являются познавательная самостоятельность, т.е. стремление и умение своими силами овладеть знаниями и способами деятельности и применять их на практике, и интеллектуальная активность, т.е. потребность знать как можно больше в сфере своей специальности. В процессе самостоятельной работы со специальной литературой совершенствуются качества личности.

Конспектирование. При такой работе станет ясно, что в каждом месте для вас существенно, что будет заведомо перекрыто содержанием другого пассажа, а что можно вообще опустить.

Реферирование литературы. Реферирование отражает, идентифицирует не содержание соответствующего произведения (документа, издания) вообще, а лишь новое, ценное и полезное содержание (приращение науки, знания).

Аннотирование книг, статей. Это предельно сжатое изложение основного содержания текста. Годится в особенности для поверхностной подготовки к коллоквиумам и семинарам, к которым задано проработать определенную литературу. Строится на основе конспекта, только очень краткого. В отличие от реферата дает представление не о содержании работы, а лишь о её тематике.

Подготовка к докладу – вид самостоятельной работы, используется в учебных и внеклассных занятиях, способствует формированию навыков исследовательской работы, расширяет познавательные интересы, приучает практически мыслить.

Самостоятельная работа в Интернете. Новые информационные технологии (НИТ) могут использоваться для:

– поиска информации в сети – использование web-браузеров, баз данных, пользование информационно-поисковыми и информационно-справочными системами, автоматизированными библиотечными системами, электронными журналами;

– организации диалога в сети – использование электронной почты, синхронных и отсроченных телеконференций;

– создания тематических web-страниц и web-квестов – использование html-редакторов, web-браузеров, графических редакторов.

Одним из инновационных методов обучения при организации самостоятельной работы студентов в вузе является метод портфолио. Портфолио – одна из современных научных технологий обучения, которая позволяет развивать у студентов умение анализировать и оценивать процесс собственного развития, развивать способности к самостоятельному поиску теоретической и практической информации, определять проблемы и пути рационального их решения, развивать способности критического анализа полученных знаний и осмысления их использования на практике применительно к будущей профессии по окончании высшего учебного заведения.

Внешне портфолио может выглядеть, во-первых, как набор работ, публикаций и различных материалов студента, который связывает все аспекты его деятельности при изучении дисциплины в целостную картину, и, во-вторых, как файловая папка, в которую студенты подбирают учебный материал в соответствии с перечнем вопросов для самоподготовки к практическим занятиям по конкретным темам изучаемых дисциплин (тематические портфолио).

По времени работы портфолио могут быть недельные, семестровые и курсовые. В них обязательно должны быть отражены такие моменты, как выполненные домашние работы, результаты контрольных работ, описание решения ситуационных задач, размышления о неоднозначных решениях изучаемых вопросов, аргументированные личные выводы, аналитические заметки о выполненной работе и, конечно же, «письмо студенту» от преподавателя с комментариями, рекомендациями, оценкой, пожеланиями по изучаемой теме. Отбор материала для портфолио – это кропотливая работа, позволяющая студентам продумывать и решать конкретные задачи и дающая возможность проанализировать, оценить собственную деятельность. Данный вид работы требует от студентов большего времени на самоподготовку, но в конечном итоге экономит время при подготовке к зачетам и экзаменам.

Использование метода портфолио не только представляет собой воплощение идеи активного сбора информации студентами при подготовке к текущему занятию, но и развивать исследовательские умения в процессе работы с информацией. В частности, результаты портфолио позволяют оценивать уровень развития у студентов таких ценностей, как умение самостоятельно определять направление в изучении темы, анализировать информационные потоки, выделять ключевую информацию, делать самостоятельные выводы. Метод портфолио обеспечивает студентам возможность на равных с преподавателем обсуждать изучаемую тему, высказывать различные точки зрения при обсуждении проблемных вопросов. При изучении последующих курсов дисциплин портфолио служит также вариантом преемственности пройденного материала между изучаемыми курсами. Более того, портфолио совместно с другими инновационными педагогическими технологиями организации учебного процесса призван обеспечить высокий уровень компетенции у студентов (такой тип организации знаний, который позволял бы им принимать эффективные решения в определенной области деятельности). Поэтому портфолио как инновационный метод обучения должен быть широко представлен в учебном процессе при организации и осуществлении самостоятельной работы студентов в медицинских вузах.

Активная самостоятельная работа студентов возможна только при наличии серьезной и устойчивой мотивации. Самый сильный мотивирующий фактор – подготовка к дальнейшей эффективной профессиональной деятельности. Одним из методов активизации учебной деятельности может служить создание проблемной ситуации. Проблемные ситуации ставят обучающегося перед необходимостью выбора в процессе принятия решения, что формирует не только его волю, но и его мышление.

С древнейших времен важнейшим методом приобретения знаний, как теоретических, так и практических, считается организация «деловой игры». Р.Г. Грэм, К.Ф.Грэй писали, что «... деловые игры дают такую практику, которую ничто другое дать не может».

«Деловая игра»- имитация профессиональной деятельности в обстановке максимально приближенной к условиям реальной жизни. Деловая игра в высшем учебном заведении – импровизация студентами различных ролей в ситуациях, с которыми специалист может столкнуться в будущей профессиональной деятельности. Этот вид обучения наиболее важен для студентов медицинских вузов, для которых проблема не-

хватки соответствующих больных в нужное время и в необходимом количестве существовала всегда [Наумов Л.Б., 1986, Дещёкина М.Ф. и соавт., 1989].

Деловые игры – один из методов активного обучения, который определяет три важнейших направления, улучшающих качество обучения в сравнении, как с традиционными, так и другими методами и средствами обучения:

- это оптимизация профессионального мышления посредством обучающих алгоритмов;

- оптимизация профессиональных умений и навыков с помощью программированного обучения;

- моделирование профессиональной деятельности, наивысшая форма которого – дидактические игры как новый эффективный метод подготовки врача.

Речь идет не только о высшем медицинском образовании, но именно о медицине. Игровая имитация врачебной деятельности широко доступна и целесообразна не только в условиях медицинских вузов, но и в рядовой больнице и поликлинике. Смысл учебной игровой имитации заключается в том, чтобы воспитать у студента и врача практическое умение безошибочной дифференциальной диагностики, клинически сходных заболеваний, экономного установления достоверного диагноза и оптимального лечения больного в кратчайшие сроки. Если назвать клинические игры по нозологической единице, то никакой игры в принципе не получится, ибо уже из самого названия игры всем играющим заранее ясны диагноз и лечение. Принципиально важно подчеркнуть, что клинические игры, в основе которых лежит дифференциальная диагностика, а уже потом лечение, должны обязательно называться по ведущему клиническому синдрому или синдромокомплексу. Например, не «острый инфаркт миокарда», а «больной с жалобами на боль в груди» [Шамов И.А. и соавт., 2008].

Деловая игра – это моделирование конкретной ситуации или избранных ее аспектов, выполняемая в соответствии с заранее определенными правилами, исходными данными и методиками. Главное в методах активного обучения – вовсе не то, являются они имитационными или неимитационными, игровыми или неигровыми, а то, что они обеспечивают у каждого учащегося достижения третьего уровня обучения – практическое овладение профессиональной деятельностью.

Наиболее сложными, притом не только клиническими, но и организационными, могут стать учебные игры «Поликлиника», «Больнично-поликлиническое отделение» [Наумов Л.Б., 1982].

Общие цели деловых игр в медицине:

- погружать учащихся в атмосферу интеллектуальной деятельности, предельно близкую к профессиональной практической работе врача в распознавании болезней и лечении больных;

- создавать играющим динамически меняющуюся картину в зависимости от правильных и ошибочных действий и решений;

- нести ответственную воспитательную функцию;

- умение проводить дифференциальную диагностику кратчайшим путем, за минимальный период времени и назначать оптимальную тактику лечения наиболее простыми и доступными методами лечения;

- сформировать оптимальный психологический климат общения с больными и коллегами по работе;

- эффективно действовать не в условиях богато оснащенных клиник, кафедр, медицинских вузов, в первичной врачебной сети – на амбулаторном приеме в поликлинике, на скорой помощи, в роли участкового врача;

- в качестве контроля профессиональной подготовки служить барьером на пути к постели больного, пропуская к нему только профессионально подготовленных учащихся.

Деловые игры всегда присутствовали в учебном процессе. Каждый преподаватель заранее или экспромтом предлагал студентам различные ситуации, требующие решения (клинические и ситуационные задачи, тесты и т.д.). Однако это чаще индивидуальное решение одного человека. Более эффективно обучение проходит, если в процессе обсуждения и принятия решения участвуют несколько (группа) студентов, каждый из которых имеет свою конкретную роль и задачу, и должен в итоге доказать состоятельность своего решения. Студент, который не подготовился или плохо подготовился к занятию, не сумеет разобраться в предложенной клинической ситуации и не достигнет своей цели – принятия правильного решения. Чтобы избежать этого, постановка задачи и распределение ролей проводятся заранее, на предыдущем занятии, с тем, чтобы студент смог максимально подготовиться к участию в клиническом разборе больного. Желательно, чтобы в деловой игре были задействованы все студенты группы: в ролях «пациента», «лечащего врача», «врача – рентгенолога», «врача – лаборанта» и др., а также экспертов по этим ролям.

В процессе подготовки к деловой игре у студентов появляется мотив для активного поиска диагностической информации соответственно выполняемой им роли, вырабатывается навык работы с полученной информацией. Поиск конкретного решения

поставленной задачи заставляет студента переключиться на активные формы обучения, в частности, самообучение. В результате этого поиска студент использует, как минимум, 3–4 вида самостоятельной работы, как в учебное, так и во внеучебное время (самостоятельная работа с литературой, конспектирование, аннотирование книг, статей, анализ конкретных ситуаций, поиск информации в Интернет-сети и т.д.). Это позволяет ему не только расширить междисциплинарный кругозор, но и значительно повышает интерес к предмету и учебному процессу в целом. А это в итоге является конечной целью всего процесса обучения студентов в вузе. Студент вырабатывает навык контроля своего поведения, учится адекватно воспринимать и анализировать чужое мнение.

Деловая игра сопровождается мобилизацией творческих возможностей студентов и создает эмоциональную мотивацию к активному поиску информации, ее использованию в решении конкретной задачи.

Преимущества деловой игры перед другими видами обучения заключаются в том, что деловая игра, имитируя ситуации, реальные в будущей профессии, развивает умение искать и работать с информацией, позволяет значительно активизировать творческие возможности студента. Дает возможность учиться на своих и чужих ошибках, без ущерба для больного.

В качестве ещё одного системообразующего блока в процессе самостоятельной работы студентов на клинических кафедрах медицинского вуза – модуль обучения в виде самостоятельной курации больного с последующим написанием учебной истории болезни (или протокола наблюдения за больным).

Важным моментом такого подхода к формированию клинического опыта студента является прямой доступ к пациенту и непрерывность наблюдения. Это создает психологическую атмосферу доверия, развития творческих способностей и клинического мышления студента. Проведенный анализ показал, что использование такого вида обучения создает наибольшую мотивацию к активизации самостоятельной работы студента. Несмотря на необходимость большой самодисциплины студента при таком варианте работы, большая часть из них изъявляет желание работать по данной методике, как наиболее эффективной модели самообучения, что позволяет подготовить самостоятельного, думающего участкового врача.

Заключение

Важность и необходимость качественной подготовки студентов-выпускников медицинских вузов в системе подготовки будуще-

го специалиста неоспорима. Очень важно, чтобы в результате этого обучения каждый студент овладел теми знаниями, умениями и навыками, которые позволят ему по окончании вуза работать в учреждениях первичного звена здравоохранения, конечно же, в течение первого года под контролем старших коллег, но все же самостоятельно.

Основными задачами самостоятельной работы студентов при обучении в медицинском вузе должны стать:

- определение и обоснование необходимого минимума разделов, тем, вопросов, заданий, выносимых на аудиторную и внеаудиторную самостоятельную работу студентов;
- определение содержания и объема теоретической учебной информации и практических заданий по каждой теме, которые выносятся на самостоятельную работу;
- отбор и предложение методов и форм самостоятельной работы студентов в соответствии с современными технологиями обучения;
- определение форм и методов контроля выполнения самостоятельных заданий студентами;
- разработку критериев оценки результатов внеаудиторной работы самостоятельной работы, с учетом требований к уровню подготовки студентов, определенных государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования.

Список литературы

1. Плотнокова О. Самостоятельная работа студентов: деятельностный подход // Высшее образование в России. – 2005. – № 1 – С. 178–179.
2. Портных В. О воспитании самостоятельности студентов // Высшее образование в России. – 2006. – № 7. – С. 155–157.
3. Алханов А. Самостоятельная работа студентов // Высшее образование в России. – 2005. – № 11. – С. 6–89.
4. Морозова Л.А. Особенности самообразовательной деятельности в условиях вуза // Проблемы уч.-метод. и воспитательной работы в вузе: материалы III межрегион. науч.-практ. конф. – Сургут: Изд-во СурГУ, 2006. – Т. 2. – С. 124–130.
5. Наумов Л.Б. Учебные игры в медицине. – М., 1986.
6. Деловая клиническая игра в медицинском институте / М.Ф. Дещёкина, М.С. Дианкина, Л.И. Ильенко, В.П. Лениченко // Педиатрия имени Сперанского. – 1989. – № 3. – С. 69–72.
7. Шапов И.А., Гаджиев Г.Э. Деловая игра в медицинском ВУЗе: пособие для преподавателей. – Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2008. – 56 с.
8. Наумов Л.Б. Деловые игры в высшем медицинском образовании. – М., 1982.

Рецензенты:

Ерохин А.М., д.соц.н., профессор, зав. кафедрой философии Ставропольского государственного университета, г. Ставрополь;

Таранова Т.Н., д.п.н., профессор, зав. кафедрой педагогики и педагогических технологий ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 09.09.2011.

УДК- 618.12.- 002- 0,78.3: 612. 017.1

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВАЦИИ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРИДАТКОВ МАТКИ У ЖЕНЩИН

Храмова И.А.*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: irhramova@mail.ru*

Проведены исследования уровня секреции интерлейкина-8 моноцитами крови, состояния стабильности лизосомных мембран и секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у 14 здоровых женщин и 38 больных острым и хроническим сальпингооофоритом в возрасте 20–40 лет. Выявлено, что при воспалительном процессе придатков матки у женщин наблюдается увеличение секреции интерлейкина-8 моноцитами крови, лабилизация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов. Повышение синтеза и секреции лизоцима моноцитами/макрофагами при остром воспалении сочетается с высоким уровнем секреции интерлейкина-8 моноцитами крови. При хроническом воспалительном процессе в придатках матки имеет место более выраженное повышение секреции интерлейкина-8 моноцитами крови и секреции лизоцима моноцитами/макрофагами при отставании синтеза этого фермента.

Ключевые слова: макрофаги, интерлейкин-8, лизоцим, воспаление

MONOCYTES/MACROPHAGES AROUSAL IN CASE OF INFLAMMATORY DISEASE OF UTERINE APPENDAGES IN WOMEN

Khramova I.A.*Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: irhramova@mail.ru*

The anionic neutrophil-activating peptide secretion by blood monocytes, the condition of stability of lysosome membranes and secretory synthetic arousal of blood monocytes and peritoneal macrophages of 140 healthy women and 38 women with terebrant and inveterate adnexitis, at the age of 20–40 years were investigated. It was educed that in case of adnexitis process in women the enhancement of the anionic neutrophil-activating peptide secretion by blood monocytes, labialization of monocyte's lysosome membranes and peritoneal macrophages. Increase in lysozyme secretion and fusion in case of terebrant adnexitis is conjoined with high level of anionic neutrophil-activating peptide secretion by blood monocytes. In case of inveterate adnexitis a large level of anionic neutrophil-activating peptide secretion by blood monocytes and lysozyme secretion by blood monocytes/macrophages along with decrease of fusion of the stated zyme takes place.

Keywords: macrophages, anionic neutrophil-activating peptide, lysozyme, inflammation

Воспаления придатков матки продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Их значимость обусловлена прежде всего тем, что эти заболевания затрагивают органы и ткани, относящиеся к репродуктивной системе и оказывают непосредственное влияние на репродуктивную функцию женщины. В современных условиях воспалительные процессы внутренних половых органов характеризуются рядом особенностей, проявляющихся изменением клинической картины в сторону стёртых форм и атипического течения, нарушением эндокринной регуляции и большим числом серьезных осложнений в виде менструальной дисфункции, бесплодия, внематочной беременности и др. Предметом многочисленных исследований при остром и хроническом сальпингооофорите стало изменение показателей иммунной системы [1, 2, 7].

Характер и развитие воспалительно-го процесса значительным образом определяют клетки макрофагальной системы, прежде всего моноциты крови и тканевые макрофаги. Вариант течения воспалитель-

ного процесса зависит от своевременности и полноценности их включения в патологический процесс и переключении нейтрофильной реакции на реакцию моноцитарно-макрофагальных клеток с выделением их конститутивного фермента – лизоцима [2, 4]. При нарушении синтеза и секреции лизоцима переваренные продукты фагоцитоза могут длительное время оставаться во вторичных лизосомах, а повышение содержания лизосом в моноцитах, связанное с их активацией, влечет за собой участие этих клеток в деструктивных процессах в тканях. Недостаточность лизосомного аппарата макрофагальных клеток играет роль и в патогенезе спаечного процесса в половых органах [4].

Активация клеток системы макрофагов – важный процесс их включения в биологические реакции организма – воспаление, иммунный ответ, процессы регенерации [1, 2, 4]. При активации макрофагов возникает усиление синтетических, секреторных процессов в клетках, в частности, происходит повышение выхода лизосомных ферментов из клеток, усиление выработки

интерлейкина-8, уровень которого в крови заметно повышается [5, 7, 9]. Секретция лизосомных ферментов сопряжена с состоянием стабильности лизосомных мембран клеток: при лабильзации лизосомных мембран происходит повышение выхода ферментов, при стабилизации – снижение [6].

Цель исследования – определить сопряженность состояния лизосомных мембран, секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с процессом активации этих клеток по уровню провоспалительного цитокина интерлейкина-8 у женщин с острым и хроническим сальпингооофоритом.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 38 женщин с острым и хроническим сальпингооофоритом в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $30 \pm 3,2$ года). Больные находились на лечении в гинекологическом отделении городской клинической больницы № 1 г. Владивостока. Контрольную группу составили 14 условно здоровых женщин, обратившихся к врачу гинекологу за консультацией. На все исследования было получено информированное согласие женщин.

Диагноз воспалительного процесса был выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, согласно принятым стандартам.

Выделение моноцитов крови проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 минут при 400 G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 минут при температуре 37 °C.

Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункций заднего влагалищного свода, так же выделяли прикреплением клеток к поверхности стекла.

Концентрацию клеток считали в камере Горяева и доводили стерильным физиологическим раствором до $6 \cdot 10^6$ кл/мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности (ПСЛМ) проводили методом культивирования выделенных клеток в среде 199 с добавлением 0,5% стерильного L-глутамина и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при 56 °C в течение 12–15 часов при 37 °C. Микрометодом проводили определение секретированного лизоцима ($L_{\text{секр}}$), а после 4–6-кратного замораживания-оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима ($L_{\text{общ}}$ – секретированный плюс внутриклеточный). На основании полученных результатов секретированного и общего лизоцима высчитывали ПСЛМ по формуле: $\text{ПСЛМ} = L_{\text{секр}} / L_{\text{общ}} \cdot 100\%$. Повышение ПСЛМ выше оптимального значения (53–58%) расценивалось как лабильзация лизосомных мембран, снижение этого показателя – как стабилизация мембран. По результатам оценки разницы ($L_{\text{общ}}$) после и до культивирования, определяли количество синтезированного лизоцима ($L_{\text{синт}}$) [6].

Проведенные ранее нами исследования выявили выраженные колебания ПСЛМ в зависимости от фазы менструального цикла. Наибольший подъем показателя

стабильности лизосомных мембран наблюдался в день предполагаемой овуляции с последующим снижением до оптимального значения (53–58%) на 19–21 день цикла. Поэтому обследование женщин проводилось во вторую фазу менструального цикла.

Определение интерлейкина-8 в супернатанте культивированных клеток (оценивалась секретия интерлейкина-8 моноцитами крови) проводилось методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica 6» с применением стандартных методов вариационной статистики и критерия Манна-Уитни для оценки статистически значимых различий. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что у здоровых женщин уровень секретии интерлейкина-8 моноцитами крови составляет 90–140 пг/мл/ 10^6 кл. При остром воспалительном процессе в придатках матки происходит возрастание уровня секретии интерлейкина-8 до 300–400 пг/мл/ 10^6 кл, а при хроническом воспалении – до 1100–1350 пг/мл/ 10^6 кл, что соответствует различной степени активации клеток-продуцентов интерлейкина.

Состояние стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторная и синтетическая активность при разном уровне секретии интерлейкина-8 моноцитами крови также имеют различие у здоровых женщин и у женщин с острым и хроническим сальпингооофоритом.

В табл. 1 представлены результаты исследования показателя стабильности лизосомных мембран у женщин с нормальным уровнем интерлейкина-8 (здоровые женщины), повышенным уровнем (больные острым сальпингооофоритом) и высоким уровнем (больные хроническим сальпингооофоритом).

Как видно из полученных данных, при остром сальпингооофорите наряду с увеличением секретии интерлейкина-8 происходит повышение ПСЛМ моноцитов крови и перитонеальных макрофагов по сравнению с ПСЛМ здоровых женщин с нормальным уровнем секретии интерлейкина-8 ($p < 0,05$). Еще больше по сравнению со здоровыми женщинами возрастает ПСЛМ моноцитов/макрофагов у женщин с хроническим сальпингооофоритом, имеющим высокий уровень секретии интерлейкина-8 ($p < 0,01$).

Параллельно с лабильзацией лизосомных мембран моноцитов крови перитонеальных макрофагов происходит увеличение

секреции клеточного лизоцима (табл. 2). При этом наиболее выраженная секреция лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами наблюдается у жен-

щин с хроническим сальпингоофоритом, у которых наблюдается более высокий уровень секреции моноцитами крови интерлейкина-8.

Таблица 1

Показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у здоровых и больных женщин

Группы сравнения	Количество женщин, n	ПСЛМ в % моноцитов ($M \pm m$)	ПСЛМ в % макрофагов ($M \pm m$)
Здоровые женщины p_1	14	$53,8 \pm 1,3$	$59,6 \pm 1,4$
Женщины с острым сальпингоофоритом p_2	18	$55,7 \pm 0,3$ $p_1 - p_2^*$	$62,3 \pm 0,6$ $p_1 - p_2^*$
Женщины с хроническим сальпингоофоритом p_3	20	$62,6 \pm 0,9$ $p_1 - p_3^{**}$ $p_2 - p_3^*$	$66,5 \pm 1,6$ $p_1 - p_3^{***}$ $p_2 - p_3^*$

Примечание. Достоверность различий ПСЛМ между сравниваемыми группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Уровень секреции лизоцима ($L_{\text{секр}}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у здоровых и больных женщин

Группы сравнения	Количество женщин, n	$L_{\text{секр}}$ мкг/мл, моноцитов ($M \pm m$)	$L_{\text{секр}}$ мкг/мл, макрофагов ($M \pm m$)
Здоровые женщины p_1	14	$0,76 \pm 0,030$	$0,90 \pm 0,070$
Женщины с острым сальпингоофоритом p_2	18	$0,95 \pm 0,050$ $p_1 - p_2^{**}$	$1,2 \pm 0,050$ $p_1 - p_2^{**}$
Женщины с хроническим сальпингоофоритом p_3	20	$1,3 \pm 0,1$ $p_1 - p_3^{***}$ $p_2 - p_3^{**}$	$1,7 \pm 0,2$ $p_1 - p_3^{***}$ $p_2 - p_3^*$

Примечание. Достоверность различия $L_{\text{секр}}$ между сравниваемыми группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Наряду с повышением интерлейкина-8 у женщин с острым и хроническим сальпингоофоритом повышается и синтез лизоцима моноцитами/макрофагами (табл. 3). Но имеются заметные различия между синтезом лизоцима и уровнем интерлейкина-8 у больных острым и хроническим воспалительным процессом. Если при хроническом сальпингоофорите отмечается выраженное повышение

секреции интерлейкина-8 моноцитами крови по сравнению с уровнем секреции интерлейкина-8 при остром воспалении ($p < 0,05$), то синтез лизоцима моноцитами/макрофагами при хроническом воспалительном процессе возрастает незначительно и практически находится на одном уровне с синтезом лизоцима клетками женщин с острым сальпингоофоритом ($p > 0,05$).

Таблица 3

Уровень синтеза лизоцима ($L_{\text{синт}}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у здоровых и больных женщин

Группы сравнения	Количество женщин, n	$L_{\text{синт}}$ мкг/мл, моноцитов ($M \pm m$)	$L_{\text{синт}}$ мкг/мл, макрофагов ($M \pm m$)
Здоровые женщины p_1	14	$0,5 \pm 0,030$	$0,70 \pm 0,012$
Женщины с острым сальпингоофоритом p_2	18	$0,8 \pm 0,090$ $p_1 - p_2^{**}$	$1,0 \pm 0,1$ $p_1 - p_2^{**}$
Женщины с хроническим сальпингоофоритом p_3	20	$0,3 \pm 0,060$ $p_1 - p_3^{**}$	$0,4 \pm 0,07$ $p_1 - p_3^{**}$

Примечание. Достоверность различия $L_{\text{синт}}$ между сравниваемыми группами: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Оценивая полученный результат, с точки зрения изменения функционального состояния моноцитов/макрофагов, у женщин при остром и хроническом сальпингооофорите выявлены как общие закономерности, так и существенные различия. Как при остром, так и при хроническом процессе определена активация синтеза и секреции исследованных медиаторов воспаления, сопряженная с лабильзацией лизосомных мембран. При хроническом сальпингооофорите по сравнению с острым процессом отмечен более высокий уровень секреции интерлейкина-8 моноцитами крови. Гиперпродукция интерлейкина-8 моноцитами крови происходит одновременно с процессом выраженной лабильзации лизосомных мембран и отсутствием дополнительного повышения секреции лизосомного фермента лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами. По-видимому, данные внутриклеточные процессы связаны с разной активацией моноцитов/макрофагов при остром и хроническом воспалении.

Таким образом, при остром сальпингооофорите, наряду с повышением уровня секреции интерлейкина-8 моноцитами крови, происходят лабильзация лизосомных мембран, повышение секреции и синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами.

При хроническом сальпингооофорите имеет место гиперсекреция интерлейкина-8 моноцитами крови, выраженная лабильзация лизосомных мембран, высокий уровень секреции лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами при относительно невысоком синтезе этого фермента. Неоптимальное повышение активности моноцитов/макрофагов с нарушением их секреторно-синтетических процессов при воспалении женских половых органов может привести к хронизации процесса, частым обострениям воспаления, отсутствию эффекта от проводимой антибактериальной терапии. Правильно подобранная иммунотерапевтическая терапия под контролем уровня секреции интерлейкина-8 моноци-

тами крови, секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов при остром и хроническом сальпингооофорите может благоприятно сказаться на исходе заболевания с полным восстановлением репродуктивного здоровья женщины.

Список литературы

1. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 3. – С. 184–189.
2. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ «Statistica». – М.: Медиа сфера, 2002. – 305 с.
4. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции // *Rus. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 4, № 1. – Р. 9–15.
5. Череев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В систем иммунитета у человека // Общие вопросы патологии. – М.: ВИНТИ, 1976. – Т. 4. – С. 124–160.
6. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 128 с.
7. Швыдченко И.Н., Быковская Е.Ю., Роменская В.А. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на продукцию интерлейкина-8 нейтрофильными гранулоцитами при патологии в эксперименте *in vitro* // *Рос. иммунол. журнал.* – 2009. – Т. 3 (12), № 3–4. – С. 288–292.
8. Ярилин А. А. Клеточные основы мукозального иммунитета // *Рос. иммунол. журнал.* – 2008. – Т. 2 (11), № 1. – С. 3–19.
9. Bulut Y., Faure E., Thomas L. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1435–1440.
10. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway / Y. Bulut, E. Faure, L. Thomas et al. // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1435–1440.

Рецензенты:

Лучанинов Э.В., д.м.н., главный врач ГБУЗ «Краевой диагностический центр», г. Владивосток;

Плеханова Н.Г., д.б.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК: 617.518.52:616-001.8-089

ОЦЕНКА МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМЕ**¹Христофорандо Д.Ю., ¹Шарипов Е.М., ²Карпов С.М.**¹МУЗ ГКБ Скорой медицинской помощи, Ставрополь, e-mail: Dima-plastic@rambler.ru²Ставропольская государственная медицинская академия,
Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

Диагностика мозговой дисфункции при травме челюстно-лицевой области является важным компонентом для уточнения характера состояния больного. При данном виде травмы проявления легкой черепно-мозговой травмы очень часто нивелируются непосредственно самой краниофациальной травмой (болевого синдром, кровотечение, эмоциональный фактор). Нередко в этой связи степень мозговых нарушений не принимается во внимание. В этой связи мы предлагаем проведение нейрофизиологических исследований с использованием вызванных потенциалов мозга, которые позволяют отметить нейрофизиологические изменения на доклиническом уровне. Данные методы исследования позволяют также проследить параметры восстановления и качество проводимого лечения после травмы.

Ключевые слова: черепно-лицевая травма, вызванные потенциалы**ESTIMATION CEREBRAL OF DYSFUNCTION
AT CRANIOFACIAL TO THE TRAUMA****¹Christoforando D.U., ¹Sharipov E.M., ²Karpov S.M.**¹MUE, CCH The first help, Stavropol, e-mail: Dima-plastic@rambler.ru²Stavropolskiy State Medical Academy, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

Diagnostics of brain dysfunction at a trauma of maxillofacial area is the important component for the specification of character of a condition of the patient. At the given kind of a trauma of display of an easy cranium injury are very often leveled directly most craniofacial by a trauma (a painful syndrome, a bleeding, the emotional factor). Often in this connection a degree of brain infringements do not take into consideration. In this connection we offer to carry out neurophysiology researches with use of the evoked potentials of a brain which allow to note neurophysiology changes in preclinical level. The given methods of research allow to track also the parameters of restoration and quality of treatment spent after a trauma.

Keywords: craniofacial a trauma, evoked potentials

В последние десятилетия все больше внимания уделяется сочетанным и множественным повреждениям, среди которых ведущее место занимает сочетанная черепно-мозговая травма. При дорожно-транспортных происшествиях удельный вес множественных и сочетанных повреждений составляет 50–70%. К сочетанным травмам относят механические повреждения двух или более органов или частей тела, топографически разных областей или разных систем. Примером этого могут быть одновременные повреждения лицевого скелета и черепа, грудной клетки и черепа и т.д. В связи с этим нередко используются терминологические сокращения: сочетанная краниофациальная, краниоторакальная травма и т.д. Таким образом, сочетанная челюстно-лицевая травма возникает в том случае, если механическая энергия вызывает одновременно травму костей лицевого скелета и черепно-мозговые повреждения. Наличие черепно-мозговой травмы в структуре сочетанной травмы всегда вносит качественно новые черты в патофизиологию, диагностику, лечение и исходы травмы челюстно-лицевой области [1, 5, 7, 8]. По данным ряда авторов, больные с сочетанной травмой составляют от 7 до 16% от числа всех травматологических больных. Наиболее частым компонентом различных

сочетанных травм являются черепно-лицевые повреждения [5, 7, 9].

Цель исследования — улучшить диагностическую базу для выявления мозговой дисфункции у больных с травмой челюстно-лицевой области.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 77 больных с изолированной травмой черепно-лицевой области (ТЧЛО) средний возраст которых составил $33,4 \pm 0,9$ лет (62 мужчин, 15 женщин). К изолированной ТЧЛО были отнесены больные, которым при клинико-неврологическом обследовании не был установлен диагноз «Черепно-мозговая травма» (ЧМТ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей с учетом пола и возраста.

Нейрофизиологические исследования (ВЗП, ДВСП) проводилось на приборе «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком-МТД» с компьютерной обработкой, разработанным в НИКФ г. Таганрог, Россия по общепринятой методике [2, 3, 4, 6].

Метод ВЗП, позволяющий проследить проведение нервного импульса по зрительному пути волокнам (от ганглиозных клеток сетчатки до коры мозга) и дать количественную оценку зрительного анализатора, проводился по стандартной методике. Активный электрод размещался над затылочной областью О2, О1 международной схемы «10–20%» и заземляющим электродом на лбу (в точке Fpz). Ипсилатеральные ушные электроды А2 и А1, Fz. Импеданс под электродами составлял не более 10 кОм. Стимуляция проводилась с помощью вспышки поочередно с закрытыми

глазами в положении сидя. Эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений – около 70, но в зависимости от уровня сигнала, подача стимулов могла прекращаться при 50. Оценивались поздние компоненты ответа, свыше – 100 мс. При обозначении использовались последовательная нумерация для негативных N (N1, N2 и т.д.) и позитивных P (P1, P2 и т.д.) пиков. Преимущественно делался упор на изучение основного компонента P2 с латентностью около 100 миллисекунд (мс) и амплитудой N1 – P2 порядка 10 микровольт (мкВ). Данная методика позволяет игнорировать остроту зрения и внимание больного при обследовании.

Для оценки функции слухового анализатора регистрировались длиннотентные слуховые вызванные потенциалы (ДСВП) на звуковой стимул. По данным ряда авторов [2], проводивших исследование с использованием дипольной локализации источников показано, что корковая «V» волна, формирующаяся при стимуляции, является суперпозицией потенциалов ближнего поля от зон первичной слуховой коры, дающей максимальный суперпозированный ответ в вертексной области [2]. Регистрация проводилась по следующей методике: активный электрод располагался в Cz (вертексе) международной схемы «10–20%». Референтный электрод – мочка уха. Использовалось отведение Cz-A2 (A1). Заземляющий электрод устанавливается на лобный полюс – Frz при импедансе не более 10 кОм. Эпоха анализа – 500 мс, число усреднений – 100. Звуковой сигнал подавался поочередно на каждое ухо.

Результаты исследования и их обсуждения

Метод вызванных потенциалов является доступным и неинвазивным методом диагностики, позволяющий оценить нарушение проводимости по специализированным структурам ЦНС и оценить ответную реакцию на предъявленный стимул в соответствующих корковых регионах, ответственных за переработку полученной информации. Исследование зрительных и слуховых вызванных потенциалов является наиболее востребованным и простым в нейрофизиологической практике, а с учетом больших корковых зон, охватывающих данные специализированные структуры, позволяет иметь представление практически о целом корковом ответе головного мозга.

Исследования ВЗП в исследуемой группе позволили выявить изменения по основным параметрам как в остром, так и в отдаленном периоде ТЧЛО и достоверно ($p < 0,05$) отличались от таковых контрольной группы. Полученные результаты отражали наиболее выраженные изменения латентного периода (ЛП) волны P2 и составили – $111,5 \pm 2,39$ мс слева в остром периоде (контрольная группа $106,3 \pm 1,68$ мс слева). Спустя 1/2 года ЛП составил $110 \pm 3,62$ мс. Исследование амплитуды волны P2 в этой группе показало снижение силы ответа на предъявляемый стимул в остром периоде и амплитуда составила слева – $5,5 \pm 1,63$ мкВ,

достоверно ($p < 0,01$) отличаясь от контрольной группы (контроль – $8,7 \pm 1,71$ мкВ слева), что указывает на депрессию специализированных корковых структур при формировании ответа на предъявляемый стимул. Было отмечено, что при обследовании 14 больных спустя 6 месяцев были отмечены процессы восстановления, и амплитуда волны P2 составила $7,7 \pm 3,89$ мкВ.

Анализ ДСВП проводился по следующим показателям: латентный период волны P2 (мс) и амплитуда «V» (P2) волны (мкВ), а также проводилась визуальная оценка получаемых графических ответов/волн на предъявляемый стимул. Наибольший интерес представляло изучение корковой «V» волны, т.к. объективно данный графический компонент наиболее четко определяет функциональное состояние корковых зон, а при нормальном ответе ствола мозга изменение параметров ДСВП может служить интегральным показателем наличия функционального/органического нарушения в центральных слуховых структурах мозга. Острый период характеризовался достоверным ($p < 0,01$) увеличением ЛП по данному компоненту и составил $102,1 \pm 2,38$ мс. Следует отметить, что во всех случаях были выявлены удлинения ЛП. В ряде случаев на восходящей части волны в отличие от контрольной группы в 14% случае появлялись дополнительные волны. В 41% случаев была отмечена нечеткая графическая характеристика волны.

Исследования, проведенные спустя 1/2 года после ТЧЛО, позволили, отметить изменения в морфологии и времени ожидания корковых вызванных ответов. Было выявлено достоверное ($p < 0,01$) увеличение ЛП в исследуемой группе которое составило $104,8 \pm 2,31$ мс (контроль – $95,6 \pm 2,91$). В данном периоде визуальное графическое изменение волны P2 в 57% носило значимый характер, что позволяет утверждать, что при формировании «V» волны, особенно на восстановительном этапе, снижается ответная нейронная реакция корковых слуховых регионов, тем самым меняя форму волны. Полученные результаты характеризуют патологические проявления прохождения нервного импульса, что, по сути, доказывает последствие перенесенной мозговой дисфункции после ТЧЛО.

Показатель амплитуды волны несет в себе информацию, позволяющую определить уровень вовлечения корковых областей слухового анализатора с определением в дальнейшем объективной оценки возбуждающе-тормозных процессов, происходящих после травмы. Результаты наших наблюдений показали варианты корковой депрес-

сии, которая регистрировалась в различные периоды обследования. Среди полученных результатов в остром периоде амплитуда волны «V» составила $5,5 \pm 1,81$ мкВ (контроль $8,1 \pm 1,47$ мкВ). Спустя 6 месяцев этот показатель указывал на то, что полного восстановления коркового ответа относительно контрольной группы не происходит, составляя $6,8 \pm 2,69$ мкВ. Анализ полученных результатов позволил отметить, что на всем протяжении посттравматического периода состояние слуховой корковой зоны имеет характер длительного, стойкого состояния снижения корковой активности.

Заключение

Результаты, полученные при исследовании, дают возможность оценить нарушения, возникающие в системе нейрональных взаимоотношений, проведения импульса с ответной реакцией и проследить периоды восстановления данных нарушений. Исследование ВЗП и ДВСП в остром и отдаленном периодах после ТЧЛО выявило изменения в виде удлинения ЛП и снижения амплитуды корковой волны. Изменения амплитудных характеристик на протяжении всего посттравматического периода позволяют утверждать, что зрительные и слуховые корковые регионы находятся длительно в состоянии депрессии.

Проведенные исследования позволяют дать объективную математическую оценку корковому зрительному и слуховому анализатору в разные периоды ТЧЛО и указывают на тот факт, что ТЧЛО во всех случаях приводит к мозговой дисфункции, которая в остром периоде нивелируется тяжестью и стрессовым состоянием самой челюстно-лицевой травмой (интенсивная боль, кровотечение, ажиотированность). Использование вызванных потенциалов мозга при

ТЧЛО является простым методом диагностики, позволяющим объективизировать проявления мозговой дисфункции и в последующем оценивать эффективность проводимых реабилитационных мероприятий у больных с ЧЛТ.

Список литературы

1. Афанасьев В.В. Травматология челюстно-лицевой области. – М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – С. 256.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: Таганрогский РТУ 1997. – С. 176.
3. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии: рук-во для врачей / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов и др. – М.: Нолидж 2000.
4. Зеньков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1991. – С. 639.
5. Закржевская И.Д., Тангаев В.Е., Закржевский Д.В. Клиника и лечение краниолицевых травм // Материалы III Съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 25.
6. Карпов С.М. Нейрофизиологические аспекты детской черепно-мозговой травмы. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2010. – С. 184.
7. Лукьяненко А.В. Сочетанные и множественные повреждения челюстно-лицевой области, особенности их клинического течения, лечения и реабилитации: метод. рек-ции. – М., 1997. – С. 40.
8. Burnstine M.A. Clinical recommendations for repair of isolated orbital floor fractures: an evidence-based analysis // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109, № 7. – P. 1207–1210.
9. Granström G. How to Cite Author Information Publication History. //Craniofacial osseointegration // Oral Diseases. – 2007. – Vol. 13, № 3– P. 261–269.

Рецензенты:

Казиев А.Х., д.м.н., доцент кафедры неврологии Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь;

Долгалева А.А., д.м.н., главный врач Клиники реконструктивной стоматологии Северокавказского медицинского учебно-методического центра, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 02.09.2011.

УДК: 612.172.2:616.233-072.1

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ (II ЭТАП)

Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М., Устинов М.С.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Самара, e-mail: ishte@mail.ru; http://www.samsmu.ru

Продолжено изучение динамики частоты сердечных сокращений во время фибробронхоскопии у 4000 пациентов с выраженной бронхореей. Фибробронхоскопия проводилась без респираторной протекции (I-я группа), на фоне трансназальной подачи кислорода (II-я группа), на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной) (III-я группа), на фоне бронхологического варианта невозвратной масочной системы (IV-я группа). Проанализирована общая функциональная зависимость частоты сердечных сокращений от времени проведения фибробронхоскопии. Условно она разделена на рефлекторный и респираторный интервалы. Во время рефлекторного интервала на характер зависимости преимущественно влияет неподдавленный кашлевой рефлекс с карины бифуркации трахеи, во время респираторного интервала — степень гипоксии. Наиболее эффективным способом респираторной протекции из рассматриваемых является бронхологический вариант невозвратной масочной системы.

Ключевые слова: фибробронхоскопия, частота сердечных сокращений, рефлекторный интервал, респираторный интервал

HEART RATE DYNAMICS DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY (II STAGE)

Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M., Ustinov M.S.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: ishte@mail.ru; http://www.samsmu.ru

Summary. We continued to study dynamics of heart rate during fiberoptic bronchoscopy in 4000 patients with severe bronchoree. Fiberoptic bronchoscopy was carried out without respiratory protection (first group), with transnasal oxygen supply (second group), with a combined oxygen supply (transnasal and endobronchial) (third group), with a bronchoscopy variant of irrecoverable mask system (fourth group). The general functional dependence of heart rate from the time of the fiberoptic bronchoscopy was studied. Conventionally it was divided into reflex and respiratory intervals. Unsuppressed cough reflex from Carina bifurcation of the trachea predominantly affects the character of the functional dependence during the reflex interval and the degree of hypoxia affects the character of the functional dependence during the respiratory interval. The bronchoscopy variant of irrecoverable mask system is the most effective approach for respiratory protection.

Keywords: fiberoptic bronchoscopy, heart rate, reflex interval, respiratory interval

В представленных материалах продолжен анализ динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с выраженной бронхореей во время проведения фибробронхоскопии (ФБС) на фоне различных вариантов респираторной протекции. В ранее проведенных исследованиях проанализирована линейная составляющая функциональной зависимости ЧСС от времени проведения ФБС. Показано, что общий вид функциональной зависимости частоты сердечных сокращений от времени проведения фибробронхоскопии определяется запаздыванием блокирования кашлевого рефлекса, вызываемого с карины бифуркации трахеи и степенью спровоцированной гипоксии, и адекватность респираторной поддерж-

ки проявляется постепенным снижением частоты сердечных сокращений после её кратковременного подъёма [6].

Целью настоящей работы является продолжение изучения динамики частоты сердечных сокращений у пациентов во время фибробронхоскопии.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели продолжен анализ проведения ФБС в 4-х группах клинического наблюдения. В обследованные группы были включены пациенты с тяжёлой дыхательной недостаточностью (III степени по классификации Дембо А.Г., 1957), массивной обструкцией нижних дыхательных путей бронхиальным секретом и неэффективной собственной экспекторацией на фоне различной лёгочной патологии. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нозологический состав наблюдаемых групп

Нозологический состав	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество пациентов в группе	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)
ХОБЛ	462 (46,2%)	513 (51,3%)	483 (48,3%)	511 (51,1%)
Бронхиальная астма	69 (6,9%)	114 (11,4%)	104 (10,4%)	90 (9,0%)
Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ	19 (1,9%)	24 (2,4%)	25 (2,5%)	34 (3,4%)
Пневмония на фоне ХОБЛ	332 (33,2%)	250 (25,0%)	313 (31,3%)	292 (29,2%)
Пневмония	118 (11,8%)	99 (9,9%)	75 (7,5%)	73 (7,3%)

I группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й 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-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне трансназальной подачи кислорода.

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) [1].

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 [2, 3].

У всех пациентов отмечался синусовый ритм. Пациенты с другими водителями ритма исключались из обследования. При пароксизме, мерцательной

аритмии ФБС (и мониторинг ЧСС) проводилось только по достижению кардиоверсии.

ФБС пациентам всех групп проводилась фибро-бронхоскопиями 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 30 секунд), частоту сердечных сокращений (ЧСС) (каждые 30 с), артериальное давление (АД) (каждые 30 с). Эти показатели одновременно выводились на табло дисплея и сохранялись вплоть до регистрации новых значений. Одновременно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в первых трёх стандартных отведениях.

Изучалась функциональная зависимость ЧСС (при синусовом ритме) от времени проведения ФБС на фоне использования различных вариантов респираторной протекции и без неё.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлен общий вид функциональной зависимости ЧСС у пациентов I группы при проведении ФБС традиционным способом (без сопутствующей респираторной протекции).

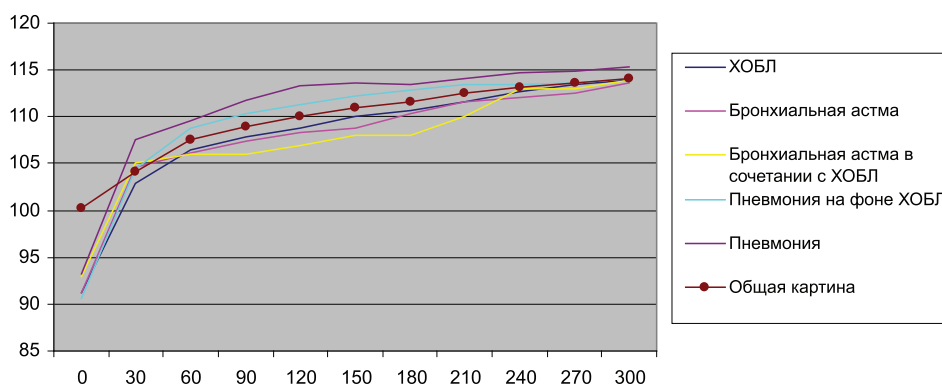


Рис. 1. Общий вид функциональной зависимости частоты сердечных сокращений (I группа)

На рис. 2 представлен общий вид функциональной зависимости ЧСС у пациентов II группы при проведении ФБС на фоне трансназальной подачи кислорода.

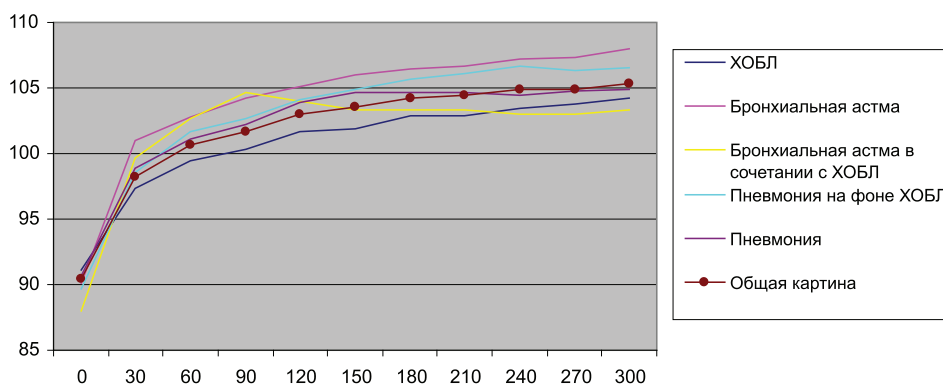


Рис. 2. Общий вид функциональной зависимости частоты сердечных сокращений (II группа)

На рис. 3 представлен общий вид функциональной зависимости ЧСС и её линейная составляющая у пациентов III-й группы

при проведении ФБС на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной).

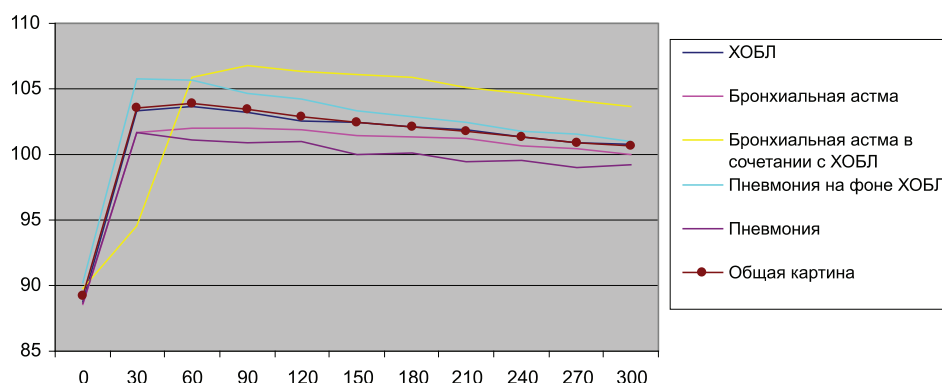


Рис. 3. Общий вид функциональной зависимости частоты сердечных сокращений (III-я группа)

На рис. 4 представлены общий вид функциональной зависимости ЧСС и её линейная составляющая у пациентов IV-й группы при

проведении ФБС на фоне респираторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы.

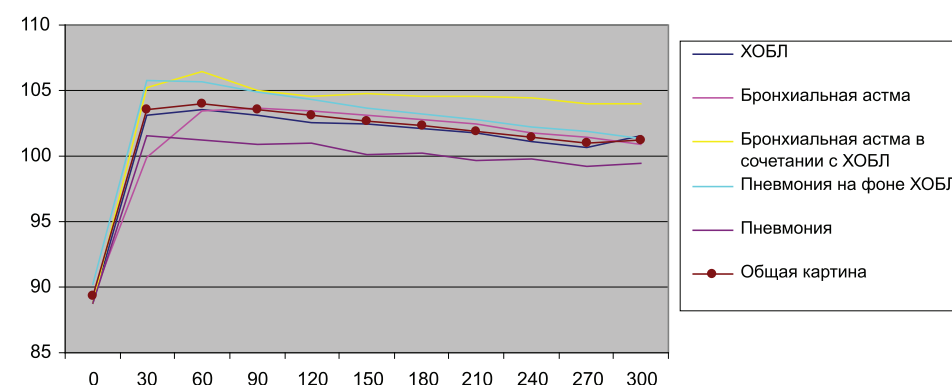


Рис. 4. Общий вид функциональной зависимости частоты сердечных сокращений (IV-я группа)

Для анализа общего вида функциональной зависимости ЧСС от времени проведения ФБС (τ) были введены следующие понятия:

Рефлекторный интервал — время от начала прохождения фиброbronхоскопа через голосовую щель до полного подавления кашлевого рефлекса с карины бифуркации трахеи.

Респираторный интервал — время от подавления кашлевого рефлекса до окончания ФБС.

Рефлекторный максимум — максимальное значение ЧСС в рефлекторном интервале.

Респираторный максимум — максимальное значение ЧСС в респираторном интервале.

Для каждой группы (и отдельно для нозологических подгрупп внутри каждой группы) клинического наблюдения определены ВД и ВМО рефлекторного и респираторного максимумов, их разности и их отношения.

Для проведения дескриптивной статистики были определены ряд показателей, характеризующих общую функциональную зависимость ЧСС от времени проведения ФБС, для каждой группы клинического наблюдения определены выборочная дисперсия (ВД) и выборочное математическое ожидание (ВМО) рефлекторного и респираторного максимумов, их разности и их отношения.

В табл. 2 представлены значения ВД и ВМО рефлекторного и респираторного максимумов, их разности и их отношения при изучении ЧСС у пациентов обследуемых групп во время проведения первичной и повторной ФБС.

Для последующей оценки статистической значимости различий значений ЧСС в разных группах клинического наблюдения, отражающих различную эффективность вариантов респираторной протекции, использован **U-критерий Манна-Уитни**

(*U-критерий*). *U*-критерий, являясь простым непараметрическим критерием, используется для сравнения двух независимых групп по одному признаку, и, весь-

ма, эффективен для оценки статистической значимости различий при большом количестве выборочных значений ($n > 19$) [4, 5, 7].

Таблица 2*

Значения ВД и ВМО при изучении ЧСС у пациентов обследуемых групп во время проведения первичной и повторной ФБС

Параметры	I группа	II группа	III группа	IV группа
ВД рефлекторного максимума	34,83	37,66	36,35	33,95
ВД респираторного максимума	34,56	81,22	32,27	84,81
ВД разности респираторного и рефлекторного максимумов	28,24	39,68	13,17	64,48
ВД отношения респираторного и рефлекторного максимумов	*1000:3,00	*1000:4,21	*1000:1,38	*1000:6,18
ВМО рефлекторного максимума	104,08	98,80	103,83	103,60
ВМО респираторного максимума	114,68	106,21	104,74	105,10
ВМО разности респираторного и рефлекторного максимумов	10,60	7,41	0,91	1,50
ВМО отношения респираторного и рефлекторного максимумов	1,1035	1,0751	1,0096	1,0152
ВМО отношения респираторного и рефлекторного максимумов	1,1255	1,0799	1,0115	1,0374

Примечание. *Для удобства восприятия приводятся значения дисперсии отношения рефлекторного и респираторного максимумов, умноженные на 1000.

Было проведено построение 95%-х доверительных интервалов, показавшее, что значения *U*-критерия во всех случаях попадают в него.

Избранный уровень статистической значимости был принят, равным 5%. При полученном значении *U*-критерия выше табличного принималась нулевая гипотеза и рассчитывались *математическое ожидание (M(U))* и *дисперсия (D(U))*. Изменения

ЧСС между нозологическими подгруппами внутри каждой группы (при использовании одинакового варианта респираторной протекции ФБС) оказались **статистически незначимыми**.

В табл. 3 приводятся результаты оценки значимости различий значений ЧСС между группами клинического наблюдения в зависимости от варианта респираторной протекции (или её отсутствия).

Таблица 3

Оценка значимости различий значений ЧСС у пациентов обследуемых групп с использованием *U*-критерия

Параметры	Критерии максимумов	
<i>Оценка значимости различий значений ЧСС между I и II группами</i>		
	Рефлекторный максимум	Респираторный максимум
U-критерий	116728	113952
M(U)	261222	261222
D(U)	6.42171e + 007	6.42171e + 007
<i>Оценка значимости различий значений ЧСС между II и III группами</i>		
	Рефлекторный максимум	Респираторный максимум
U-критерий	189443	350588
M(U)	382330	382330
D(U)	1.11449e + 008	1.11449e + 008
<i>Оценка значимости различий значений ЧСС между III и IV группами</i>		
	Рефлекторный максимум	Респираторный максимум
U-критерий	440352	441192
M(U)	432068	432068
D(U)	1.34229e + 008	1.34229e + 008

Статистически значимыми оказались различия значений ЧСС с использованием U-критерия в I и II группах клинического наблюдения. Та же статистическая значимость изменений зафиксирована при аналогичном сравнении II и III групп. Аналогичные изменения же между значениями U-критерия, M(U) и D(U) в III и IV группах оказались также статистически значимыми при оценке респираторного максимума; изменения же рефлекторного максимума оказались статистически незначимыми.

В ранее проведенных исследованиях было предположено, что общий вид функциональной зависимости ЧСС от времени проведения ФБС определяется на первом этапе преимущественно рефлекторными влияниями, в частности запаздыванием подавления кашлевого рефлекса, вызываемого с карины бифуркации трахеи бронхоскопом. По мере подавления кашлевого рефлекса эта зависимость будет определяться степенью развивающейся гипоксии. Поэтому в дальнейшем безопасность проведения ФБС, особенно у пациентов с исходно высокой дыхательной недостаточностью, будет во многом зависеть от возможностей того или иного варианта респираторной протекции.

Исходя из этого подхода, и были введены понятия *рефлекторного и респираторного интервалов*. На стадии *рефлекторного интервала* на функциональную зависимость ЧСС от времени проведения ФБС *преимущественно* влияет неподдавленность кашлевого рефлекса, вызываемого раздражением карины бифуркации трахеи. Во время же *респираторного интервала* это влияние определяется *преимущественно* степенью гипоксии и адекватностью респираторной поддержки ФБС. Для облегчения последующего проведения дескриптивной статистики были введены понятия *респираторного и рефлекторного максимумов*.

При адекватном восполнении кислородных резервов ЧСС после полной блокады кашлевого рефлекса или не увеличивается, или увеличивается незначительно, или снижается. Использование U-критерия с расчетом математического ожидания и дисперсии показало статически значимые различия в уровне ЧСС между I и II, а также II и III группами. Это говорит о том, что респираторная протекция ФБС существенно снижает риск угрожающего подъема ЧСС, с одной стороны, с другой стороны, отмечена значительно большая, статисти-

чески доказанная, эффективность комбинированной подачи кислорода по сравнению с обычным трансназальным вариантом респираторной протекции. Менее четкие различия динамики ЧСС получены при сравнении комбинированной подачи кислорода и использования бронхологического варианта невозвратной масочной системы. В частности, изменения между значениями U-критерия, M(U) и D(U) оказались также статистически значимыми при оценке лишь респираторного максимума; изменения же рефлекторного максимума оказались статистически незначимыми.

Это говорит о высокой и сравнимой эффективности обоих вариантов респираторной протекции, при некотором преимуществе бронхологического варианта невозвратной масочной системы

Выводы

1. Для успешного контроля ЧСС при проведении ФБС пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью необходима респираторная протекция.

2. Наиболее эффективным способом респираторной протекции, базирующейся на самостоятельном дыхании кислородно-воздушной смесью, является бронхологический вариант невозвратной масочной системы.

Список литературы

1. Патент РФ на изобретение №2226980, 24.09.2002.
2. Патент РФ на полезную модель №36982, 11.11.2003.
3. Патент РФ на полезную модель №33853, 5.05.2003.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
5. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. – СПб.: ООО «Речь», 2007. – 350 с.
6. Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М. Динамика частоты сердечных сокращений во время фибро-бронхоскопии (I этап) // Фундаментальные исследования. – 2011. – №7. – С. 174–179.
7. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // Annals of Mathematical Statistics. – 1947. – Vol.18. – P. 50–60.

Рецензенты:

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет МЗ СР РФ», г. Казань;

Ганцева Х.Х., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет МЗ СР РФ», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 16.09.2011.

УДК 612.017.2:378

**СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ
СТУДЕНТОК МЛАДШИХ КУРСОВ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ПРИ
КОМПЛЕКСНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОПРЕПАРАТА
«СЕЛЕНЕС+» С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЗАНЯТИЯМИ
ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ АЭРОБИКОЙ**

Алтынова Н.В., Панихина А.В., Кузьмина Н.А.

*Чебоксарский политехнический институт (филиал) ГОУ ВПО «Московский государственный
открытый университет», Чебоксары, e-mail: naltynova_777@mail.ru*

Проведен анализ морфофизиологического состояния младшекурсниц на начальном этапе адаптации к условиям обучения в вузе. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что студентки III группы в условиях использования «Селенес+» с дополнительным комплексом физических упражнений достоверно превосходили своих ровесниц по показателям крови: по числу эритроцитов, уровню гемоглобина, концентрации селена; активности антиоксидантной системы; жизненной емкости легких; жизненному индексу и окружности грудной клетки, и, напротив, уступали по активности перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Промежуточное положение по изучаемым показателям соматометрии, гематологической и биохимической картины, а также дыхательной системы между контрольной и III группами занимали их ровесницы, применявшие «Плацебо» и занятия оздоровительной аэробикой. Таким образом, экспериментально доказана физиологическая целесообразность совместного назначения для студенток биогенного соединения «Селенес+» с дополнительным комплексом физических упражнений, что направлено корригирует морфофизиологическое состояние организма.

Ключевые слова: адаптация, студентки, иммунокорректор, плацебо, кровь

**THE BECOMING AND DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL SYSTEMS OF JUNIOR
STUDENTS IN FORMATION IN THE PERIOD OF ADAPTATION WITH THE
COMPLEX USAGE OF THE BIOMEDICINE BIOPREPARATION
«SELENIUM+» AND OPTIONAL CLASSES OF HEALTHY AEROBICS**

Altynova N.V., Panikhina A.V., Kuzmina N.A.

*The Chuvash Polytechnic Institute (branch) SEE HPE «The Moscow State Open University», Cheboksary,
e-mail: naltynova_777@mail.ru*

The analysis of morphophysiological state of junior students at the primary stage of adaptation to the conditions of education in Higher Educational Establishment. The results obtained through the a search prove that the students of the 3 group using «Selenium+» with the optional complex of physical exercises excelled the students of the same age in the number of erythrocyte the level of the hemoglobin the concentration of selenium the activity of antioxidant system, the life capacity of lungs the life-index and the circumference of thorax. the activity of the peroxide oxidation of lipids in the blood serum. The students of the same age taking «placebo» aerobic classes took the intermediate position between the students of the control and 3 groups concerning the indicators of somatometry, hematological and biochemical state as well as the respiratory system. The physiological expediency of complex prescription of biogenic combination of «Selenium+» with the optional complex of physical exercises has been proved and it purposely corrects the morphophysiological state of organism.

Keywords: adaptation, students, immune system corrector, placebo, blood

Известно, что состояние здоровья человека во многом определяется его адаптационными резервами, характером и направленностью взаимодействия в системе организм-среда-поведение, и является предметом пристального внимания как зарубежных, так и отечественных исследователей [3, 6]. Ухудшение состояния здоровья популяции современных студентов связано с негативными тенденциями в их образе жизни, повышенным уровнем тревожности, неуверенностью в будущем. Поэтому разработка и внедрение научно обоснованных методов и средств оздоровления учащейся молодежи является актуальной проблемой современной биологии и биотехнологии [1, 2, 5].

Так, цель научной работы заключалась в исследовании динамики становления и

развития морфофизиологического статуса у студенток младших курсов в условиях использования биогенного соединения «Селенес+» и разных уровней двигательной активности.

Работа выполняется с 2007 года. Проведены две серии экспериментов и лабораторных исследований в течение I, II, III, IV учебных семестров (1–2 курсы) с привлечением 30 студенток основной медицинской группы в возрасте 17–20 лет (по 10 человек в каждой группе).

В обеих сериях опытов у студенток сравниваемых групп оценивали уровень физического развития (состояние здоровья). Для этого в начале (сентябрь, февраль), конце (декабрь, май) теоретического обучения, в периоды зимних (январь) и летних (июнь)

экзаменационных сессий I–IV учебных семестров проводили оценку состояния соматометрии (рост, масса тела, индекс Кетле (ИК), окружность грудной клетки (ОГК)), гемодинамической (количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина), биохимической (концентрация селена в сыворотке крови, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС)) и дыхательной (жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ) и жизненный индекс (ЖИ)) систем. Студенткам первого и второго курсов за 1 месяц до начала экзаменационных сессий (декабрь, май) назначали «Плацебо» (II группа) и биопрепарат «Селенес+» (III группа) согласно рекомендациям Министерства здравоохранения и социального развития РФ перорально по 1 драже ежедневно. При этом девушки всех групп занимались физической культурой в соответствии с программой для основной медицинской группы. Кроме того, для обучающихся II и III групп проводили дополнительные занятия оздоровительной аэробикой 2 раза в неделю по 90 мин, которые включали следующие физические упражнения:

- 1) разминка (8–10 мин);
- 2) танцевальная степ-аэробика (40 мин);
- 3) комплекс специальных упражнений, направленный на развитие физических качеств (3 мин);
- 4) комплекс восстановительных и дыхательных упражнений (10–12 мин).

В ходе первой серии экспериментов установлено, что у исследуемых студентов рост увеличивался по мере их взросления от $162,52 \pm 2,78$ – $164,14 \pm 1,33$ до $163,83 \pm 2,84$ – $164,93 \pm 1,33$ см без достоверной разницы в межгрупповом разрезе.

Характер изменений массы тела у первокурсниц сравниваемых групп в целом соответствовал динамике их ростовых показателей, которая к концу первого года обучения составила $51,33 \pm 1,29$ – $52,53 \pm 1,18$ кг ($P > 0,05$).

Значения ИК, характеризующего физиологическую избыточность или недостаточность массы тела, находились в пределах колебаний физиологической нормы ($18,85 \pm 0,62$ – $19,84 \pm 0,68$ у.е.) в соответствии с возрастом исследуемых девушек. Причем минимальные значения изучаемого индекса имели студентки I (контрольной) группы, максимальные – ровесницы III группы в условиях применения «Селенес+» и дополнительного комплекса физических упражнений.

Установлено, что показатели ОГК у исследуемых студенток так же увеличивались в возрастном аспекте ($80,00 \pm 1,11$ – $84,80 \pm 2,92$ против $82,83 \pm 0,41$ – $86,47 \pm 1,40$ см). Причем следует отметить, что первокурсницы

III группы по данному антропометрическому параметру превосходили сверстниц контрольной группы в конце первого и течение второго учебных семестров на 5,0 и 4,3 % соответственно ($P < 0,05$).

В течение наблюдений количество эритроцитов в крови исследуемых девушек контрольной и II групп волнообразно снижалось от $4,31 \pm 0,11$ – $4,52 \pm 0,11$ до $4,30 \pm 0,20$ – $4,39 \pm 0,11$ млн/мкл ($P > 0,05$). Иная динамика изучаемого гематологического показателя отмечена у студенток III группы, который имел тенденцию к постепенному увеличению по мере их взросления ($4,49 \pm 0,11$ против $4,60 \pm 0,99$ млн/мкл). Причем максимальное число эритроцитов у них было зафиксировано в пред- и экзаменационный периоды ($P < 0,05$).

Замечено, что число лейкоцитов в крови студенток сравниваемых групп снижалось от начала к концу 1 года обучения ($7,07 \pm 0,80$ – $7,28 \pm 0,80$ против $6,20 \pm 0,42$ – $6,58 \pm 0,44$ тыс./мкл), разница в котором во все сроки исследований была недостоверной.

Характер колебаний концентрации гемоглобина в целом соответствовал динамике количества эритроцитов. Так, если у девушек I и II групп она в возрастном аспекте постепенно снижалась от $129,80 \pm 3,95$ – $133,10 \pm 5,33$ до $125,50 \pm 4,54$ – $129,60 \pm 4,14$ г/л, то у ровесниц III группы, наоборот, волнообразно увеличивалась ($134,30 \pm 3,69$ против $137,50 \pm 2,77$ г/л). При этом первокурсницы III группы в течение экспериментов превосходили сверстниц I и II групп по изучаемому гематологическому параметру на $2,1$ – $7,0$ % ($P > 0,05$).

Выявлено, что уровень селена в сыворотке крови студенток I, II и III групп (рис. 1) в начале теоретического обучения составил соответственно $65,90 \pm 9,232$; $62,30 \pm 4,775$ и $64,90 \pm 8,008$ мкг/л. В течение как зимней, так и летней экзаменационных сессий у учащейся молодежи III группы он был достоверно выше по сравнению с таковым у их ровесниц I и II групп, что напрямую связано с применением биогенного соединения «Селенес+».

Активность ПОЛ у девушек контрольной группы повышалась от начала теоретического обучения (сентябрь, февраль) к периодам экзаменационных сессий (январь, июнь) соответственно от $4,46 \pm 0,355$ – $4,51 \pm 0,188$ до $4,60 \pm 0,281$ – $4,62 \pm 0,243$ mV, у сверстниц II и III групп, наоборот, медленно снижалась ($4,13 \pm 0,170$ – $4,64 \pm 0,404$ против $3,81 \pm 0,235$ – $4,32 \pm 0,178$ mV). Причем в июне активность ПОЛ в сыворотке крови первокурсниц III группы была ниже, чем у ровесниц I и II групп на 17,3 и 11,6 % соответственно ($P < 0,05$).

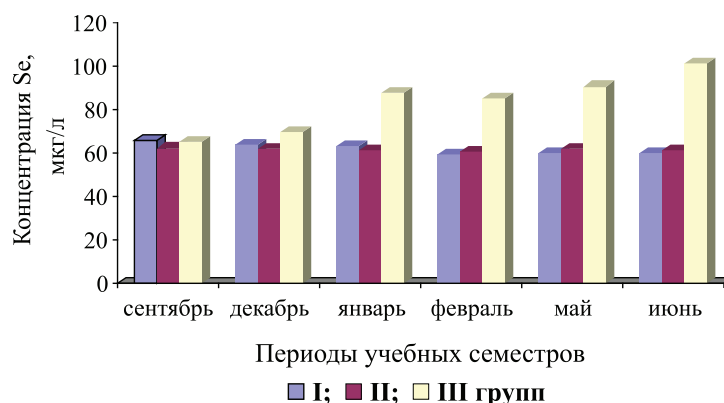


Рис. 1. Динамика концентрации селена в сыворотке крови первокурсниц

Иная закономерность обнаружена в характере изменений активности АОС, которая у студенток III группы в январе, феврале и июне, напротив, была достоверно выше значений у девушек контрольной и II групп.

При оценке состояния респираторной системы установлено, что параметры ЖЕЛ у студенток I курса постепенно повышались от начала I к концу 2 семестра ($2720 \pm 60,40$ – $2796 \pm 44,30$ против $2792 \pm 69,01$ – $2995 \pm 54,10$ мл). Следует отметить, что у девушек III группы в периоды зимней и летней экзаменационных сессий значения ЖЕЛ достоверно превосходили таковые, чем у их ровесниц контрольной и II групп.

Противоположная закономерность выявлена в динамике показателей ЖИ. Если по мере взросления у контрольных студенток они не имели существенных изменений ($52,60 \pm 1,31$ против $53,00 \pm 1,61$), то у их ровесниц опытных групп волнообразно понижались ($51,80 \pm 1,00$ – $54,10 \pm 1,50$ против $51,10 \pm 1,10$ – $53,30 \pm 1,70$ мл/кг; $P > 0,05$).

В течение 2-го года обучения (вторая серия исследований) у студенток сравниваемых групп рост и масса тела увеличивались от $164,26 \pm 2,917$ – $165,57 \pm 1,596$ до $166,01 \pm 3,726$ – $166,48 \pm 2,980$ см и от $50,82 \pm 2,365$ – $53,47 \pm 1,838$ до $52,35 \pm 2,424$ – $55,02 \pm 2,728$ кг соответственно ($P > 0,05$).

Установлено, что ИК у изучаемых второкурсниц так же повышался волнообразно от начала экспериментов к их концу ($18,83 \pm 0,704$ – $19,26 \pm 0,920$ – $19,03 \pm 0,861$ – $19,99 \pm 1,095$ у.е.) без достоверного различия в межгрупповом сопоставлении. Причем минимальные значения данного индекса наблюдались в периоды зимней и летней экзаменационных сессий.

Выявлено, что показатели ОГК исследуемых студенток медленно нарастали от $82,00 \pm 1,40$ – $85,10 \pm 1,21$ до $82,90 \pm 0,09$ – $86,50 \pm 1,00$ см. При этом студентки III группы в конце IV учебного семестра достоверно превосходили сверстниц контрольной группы на 3,5–4,3 %.

Выявлено, что если количество эритроцитов в крови контрольных девушек волнообразно снижалось от начала к концу года ($4,32 \pm 0,08$ против $4,27 \pm 0,11$ млн/мкл), то у учащейся молодежи опытных групп оно, наоборот, повышалось $4,40 \pm 0,15$ – $4,51 \pm 0,10$ – $4,55 \pm 0,11$ – $4,92 \pm 0,10$ млн/мкл. Причем второкурсницы III группы по изучаемому гематологическому показателю во все сроки исследований превосходили своих сверстниц I группы на 8,4–15,2 % ($P < 0,05$ – $0,01$).

Установлено, что число лейкоцитов в крови учащихся сравниваемых групп имело тенденцию к снижению от начала к концу 2-го курса без существенного различия в межгрупповом разрезе.

Характер изменений уровня гемоглобина у исследуемых студенток в целом соответствовал динамике количества эритроцитов. Так, если у студенческой молодежи I и II групп он снижался от начала III к концу IV семестра ($125,70 \pm 2,248$ – $128,50 \pm 2,822$ против $120,20 \pm 5,417$ – $126,50 \pm 5,197$ г/л), то у второкурсниц III группы, наоборот, повышался в возрастном аспекте от $131,50 \pm 3,437$ до $134,00 \pm 3,017$ г/л и уже в конце теоретического обучения III семестра (декабрь) превосходил контрольные значения на 12 % ($P < 0,05$).

Выявлено, что в течение второй серии опытов концентрация селена в сыворотке крови наблюдаемых девушек (рис. 2) колебалась в диапазоне $60,50 \pm 3,868$ – $66,20 \pm 4,392$ – $61,60 \pm 4,874$ – $107,90 \pm 5,816$ мкг/л. Причем во все сроки исследований студентки III группы в условиях использования биопрепарата «Селенес+» и дополнительных занятий физической культурой превосходили контрольных сверстниц на 9,4–75,2 % ($P < 0,05$ – $0,001$).

Если активность ПОЛ у второкурсниц I группы волнообразно повышалась по мере их взросления от $3,98 \pm 0,403$ до $4,40 \pm 0,164$ mV, то у их ровесниц II и III групп она неуклонно усиливалась от сентября ($2,86 \pm 0,241$ – $3,64 \pm 0,269$ mV) до

января ($3,79 \pm 0,203$ – $4,27 \pm 0,120$) с тенденцией дальнейшего ослабления к июню ($3,03 \pm 0,315$ – $3,56 \pm 0,251$ mV). При этом

активность ПОЛ контрольных девушек в сентябре, январе и июне была выше, чем у сверстниц III группы ($P < 0,05$ – $0,01$).

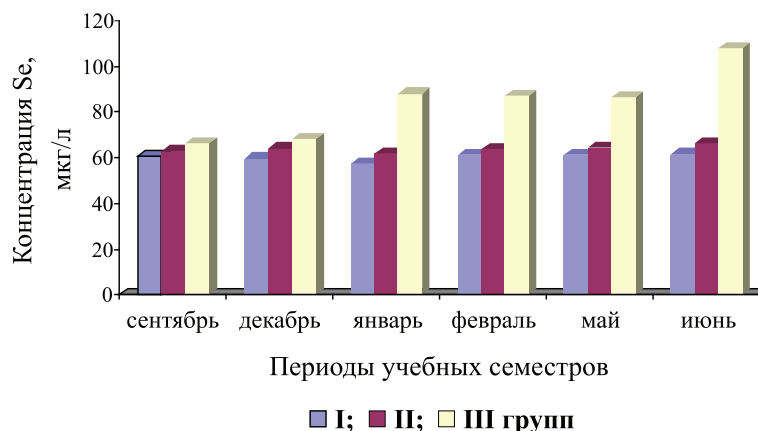


Рис. 2. Динамика концентрации селена в сыворотке крови второкурсниц

Противоположная закономерность выявлена в динамике активности АОС, которая у наблюдаемых девушек зигзагообразно повышалась по мере их взросления. Во все сроки исследований, за исключением сентября, активность АОС в сыворотке крови студенток III группы была выше контрольных значений на 4,3–12,9% ($P > 0,05$).

Анализ динамики показателей ЖЕЛ показал, что у исследуемых второкурсниц они неизменно повышались в возрастном аспекте ($2880 \pm 38,3$ – $2940 \pm 41,2$ против $3000 \pm 44,5$ – $3250 \pm 37,2$ мл). При этом значения данного параметра респираторной системы у девушек III группы во все сроки наблюдений превышали таковые у ровесниц контрольной и II групп на 6,7–9,7 и 2,0–3,5% соответственно ($P < 0,05$).

Установлено, что значения ЖИ у студенток всех групп волнообразно повышались по мере их взросления от $51,81 \pm 1,00$ – $52,60 \pm 1,50$ до $51,90 \pm 1,10$ – $53,20 \pm 0,70$ мл/кг. При этом девушки контрольной группы уступали по исследуемому показателю сверстницам II и III групп в декабре, феврале и мае на 4,9–5,9 и 5,6–12,7% соответственно ($P < 0,05$).

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что комплексное использование студенткам 1–2 курсов биопрепарата «Селенес+» с дополнительными занятиями оздоровительной аэробикой корректирующе воздействует на интенсивность физиолого-биохимических процессов, обеспечивающих функционально устойчивое совершенствование морфофизиологического состояния организма [4, 7].

Статья публикуется в рамках программы У.М.Н.И.К. Фонда содействия развитию

малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Список литературы

1. Ванюшин Ю.С. Типы кардиореспираторной системы на физическую нагрузку // Материалы XIX съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. – Екатеринбург, 2004. – С. 169–170.
2. Гаврилова И.Н. Вегетативные проявления реакций срочной и долговременной адаптации студенток к условиям образовательной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Тюмень, 2007. – 26 с.
3. Димитриев Д.А., Карпенко Ю.Д., Сапёрова Е.В. Влияние экзаменационного стресса и психоэмоциональных особенностей на уровень артериального давления и регуляцию сердечного ритма у студенток // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, №4. – С. 1–8.
4. Зубков С.М. Особенности адаптации организма студенток I–III курсов подготовительной группы к стандартным и дифференцированным программам физической подготовки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 2008. – 23 с.
5. Измайлова М.А. Адаптивные изменения физиологического статуса юношей и девушек ингушской национальности в процессе обучения в вузе: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Майкоп, 2009. – 22 с.
6. Сабирьянова Е.С. Закономерности онтогенетической адаптации сердечно-сосудистой системы и уровней ее регуляции к комплексу факторов внешней среды у детей, проживающих в условиях села и города: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Курган, 2010. – 47 с.
7. Холоднюк Т.А. Роль индивидуальных психофизиологических показателей школьников в процессе адаптации к условиям предпрофильной подготовки и профильного обучения: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 2009. – 23 с.

Рецензенты:

Воронов Л.Н., д.б.н., профессор кафедры биологии и методики преподавания ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», г. Чебоксары;

Сергеева В.Е., д.б.н., профессор кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 23.09.2011.

УДК 576.31: 612.014.2/.35: 616-006.327.03

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ И СТЕРЕОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Капустина В.И., Постникова О.А., Айдагулова С.В.*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

В онтогенезе у крыс Вистар звездчатые клетки печени в состоянии фиброгенной активации экспрессируют переходный, или смешанный, фенотип: уменьшение числа и последующее исчезновение липидных капель с синхронной сменой звездчатой формы на фибробластоподобную полигональную и увеличением размеров клетки с синхронной гиперплазией гранулярной цитоплазматической сети и увеличением числа митохондрий. В динамике онтогенеза у крыс в звездчатых клетках выявлены ультраструктурные стереологические маркеры индукции белоксинтезирующей функции, обратно коррелирующие с выраженностью функции депонирования ретиноидов, оцениваемой по поверхностной плотности липидных капель. Прогрессирующие в онтогенезе дисфункции митохондрий гепатоцитов, ассоциированные с окислительным стрессом, и более выраженная фиброгенная активность звездчатых клеток являются ключевыми факторами фиброза печени.

Ключевые слова: фиброгенез, звездчатые клетки печени, ультраструктура, стереология

ELECTRON-MICROSCOPIC AND STEREOLOGICAL ANALYSIS OF LIVER STELLATE CELLS POPULATION IN ONTOGENESIS

Kapustina V.I., Postnikova O.A., Aidagulova S.V.*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

During the ontogenesis of Wistar rats, activated hepatic stellate cells express a transitional (mixed) phenotype – reduction and subsequent loss of lipid droplets, synchronous cell enlargement and shape transformation (from stellar to fibroblast-like polygonal) with hyperplasia of granular cytoplasmic reticulum and mitochondria. In the course of ontogenesis, ultrastructural stereological markers of protein synthesis induction were revealed, inversely correlating with retinoid storage assessed by surface density of lipid droplets. Hepatocyte mitochondrial dysfunction (associated with oxidative stress) and increased fibrogenic activity of stellate cells, progressing with age, are key factors of liver fibrosis.

Keywords: fibrogenesis, liver stellate cells, ultrastructure, stereology

Звездчатые клетки печени (жиронакапливающие клетки, липоциты печени, или клетки Ито), локализующиеся в пространствах Дриссе и содержащие ретиноиды, привлекают внимание исследователей – гистологов, физиологов, гепатологов на протяжении более 130 лет, но лишь в последние годы, после значительного прогресса методов структурного исследования, появились доказательства их роли в фиброгенных процессах печени [1, 3, 4, 6, 7, 12, 14].

В настоящее время функции звездчатых клеток печени связывают не только с поражением печени, но и с развитием, регенерацией печени, реакцией на воздействия ксенобиотиков и иммунорегуляцией. Разрабатываются аспекты необходимого участия звездчатых клеток печени в пролиферации и дифференцировке стволовых клеток печени [15]. Звездчатые клетки рассматриваются как необходимое звено в пространстве Дриссе, участвующее в тонкой регуляции аутокринных и паракринных стимулов, в быстром ответе на изменения компонентов экстрацеллюлярного матрикса и адекватном реагировании на метаболические потребно-

сти, возникающие в онтогенезе. Более того, жизненно важная функция поддержания системного гомеостаза связана с депонированием и мобилизацией ретиноидов, их способностью презентации антигенов и индукции толерантности, так же как с определенными взаимоотношениями с потомками костномозговых клеток [9]. Интерес к этому типу клеток неуклонно возрастает, с ними связаны определенные надежды более глубокого понимания физиологии печени, а также диагностики и лечения патологических процессов [5, 10, 11].

Цель работы – исследование количественно-качественных изменений популяции звездчатых клеток печени крыс Вистар в онтогенезе.

Материал и методы исследования

Проведен сравнительный анализ популяции звездчатых клеток печени у 38 крыс-самцов Вистар массой тела от 110 до 480 г 4-х возрастных групп: 4, 9, 12 и 24 мес. (10, 10, 9 и 9 животных соответственно). На всех этапах были учтены Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977).

Образцы печени фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллони (рН 7,2–7,4); парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010» при ускоряющем напряжении 80 кВт.

Стереологический анализ образцов печени проводили на электронограммах с использованием методов, основанных на подсчете числа пересечений тестовой линии с ее границами [2]. Ультраструктурный стереологический анализ включал определение поверхностной плотности цитоплазматических оргanelл звездчатых клеток. Тестовая система состояла из циклоидов суммарной длиной 45 мкм и 70 тестовых точек [8]. При статистической обработке данных применяли критерий Стьюдента; различия сравниваемых параметров считали значимыми, если вероятность ошибки P была меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В образцах печени звездчатые клетки были хорошо видны лишь на полутонких и ультратонких срезах и дифференцировались в пространствах Диссе по наличию в цитоплазме крупных липидных капель. При электронно-микроскопическом исследовании печени 4-месячных крыс Вистар звездчатые клетки содержали немногочисленные крупные электронно-прозрачные или умеренно осмиофильные липидные капли, вместе с округлым зухромным ядром занимающие почти всю цитоплазму. Перинуклеарно, между липидными каплями, локализовалось минимальное количество мембранных оргanelл – одиночные мелкие митохондрии с плотным матриксом и редкими кристами и короткие профили гранулярной цитоплазматической сети.

В ультраструктурной организации гепатоцитов крыс данной возрастной группы обращало на себя внимание множество розеток гликогена. Среди цитоплазматических оргanelл наиболее многочисленны митохондрии, компактно группирующиеся в различных участках цитоплазмы, характеризующиеся большим числом, мелкими размерами и достаточно осмиофильным матриксом, что свидетельствовало в пользу пролиферации митохондрий. В гепатоцитах слабо представлены элементы гранулярной цитоплазматической сети, преобладали свободные рибосомы и полисомы, значительно гиперплазированы микроворсинки синусоидального полюса. В целом, комплекс ультраструктурных особенностей соответствовал ювенильному фенотипу.

В печени крыс в возрасте 9 и 12 мес. сохранялось большое содержание гликогена, нарастающее в порто-центральной направлении, при этом отмечены различной степени выраженности эозинофилия цитоплазмы части гепатоцитов и умеренная моноклеточная инфильтрация портальных трактов. На полутонких срезах обнаружена очаговая метахромазия межклеточного матрикса, отражающая ремоделирование соединительной ткани в динамике онтогенеза.

У крыс Вистар в возрастной группе 9 мес. наиболее четко выявлялся зональный полиморфизм звездчатых клеток. Он выражался в наибольшей численной плотности липоцитов в перипортальной зоне печеночной дольки с постепенным ее уменьшением и почти полным отсутствием в перипортальных зонах. При электронно-микроскопическом исследовании центроробулярные и перипортальные звездчатые клетки содержали очень мелкие немногочисленные липидные включения, иногда с признаками деградации. Вокруг центральных вен выявлялись лишь фибробластоподобные клетки, своим ультраструктурным фенотипом не отличающиеся от клеток, продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса непосредственно в стенке центральных вен.

В возрасте 12 мес. приблизительно четверть центроробулярной популяции звездчатых клеток печени приобретала переходный фенотип с увеличением площади цитоплазмы и одновременным присутствием и крупных липидных включений, и более развитого белоксинтезирующего компартмента. Деградация липидных капель осуществлялась путем формирования аутофагосом с последующей элиминацией экзцитозом. Перинуклеарно локализовались каналцы гранулярной цитоплазматической сети и приуроченные к ним мелкие митохондрии, в ядрах формировались крупные ядрышки, что свидетельствовало об индукции синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, ремоделирующих пространства Диссе.

В данной возрастной группе при электронно-микроскопическом исследовании выявлены признаки дегенеративно-дистрофических процессов в паренхиматозных клетках печени: многочисленные гранулы липофусцина (маркер гипоксии и/или старения клеток), гетерогенные лизосомы и полиморфные резидуальные тельца. Митохондрии были многочисленны, но приобретали более крупные размеры и полиморфизм; матрикс митохондрий менее осмиофилен; кристы редкие, очень тонкие, хаотично ориентированные. Отмечалась гетерогенность гепатоцитов по наличию

фокусов внутриклеточной регенерации (скоплений параллельных профилей гранулярной цитоплазматической сети в ассоциации с митохондриями).

Печень крыс в возрасте 24 мес. характеризовалась умеренно выраженной дискомплексацией печеночных трабекул и полиморфизмом паренхиматозных клеток: неравномерным включением гликогена в пределах долек, ацидофильной и липидной дегенерацией перипортальных и периферических гепатоцитов, опустошенностью цитоплазмы части гепатоцитов. Наблюдались фиброз центральных вен и неравномерное расширение преимущественно периферических синусоидов.

При ультраструктурном исследовании выявлено remodelирование пространств Диссе с очаговым развитием перигепатцеллюлярного фиброза – с коллагеновыми фибриллами, локализованными также вдоль латеральных полюсов гепатоцитов. Возрастающее количество фибриллярных структур обуславливало формирование базальной мембраны эндотелиоцитов («капилляризацию» синусоидов) с изменением фенотипа микрососудистой выстилки: эндотелиальные клетки утрачивали фенестры и содержали лишь единичные пиноцитозные везикулы.

Звездчатые клетки печени у крыс в возрасте 24 мес. характеризовались значительной гетерогенностью ультраструктурной организации: среди них липидосодержащие и фиброгенные клетки, при этом большинство популяции звездчатых клеток имело переходный фенотип. Наряду с крупными липидными каплями видны свободные рибосомы и мембранные органеллы – митохондрии, элементы гранулярной и гладкой цитоплазматической сети, везикулы комплекса Гольджи, а также резидуальные структуры, отражающие процесс фокальной внутриклеточной дегенерации. Отмечено появление двуядерных звездчатых клеток.

В паренхиматозных клетках печени крыс в возрасте 24 мес. обнаруживалась полиморфная липидная инфильтрация, сниженное содержание гликогена, формирование аутофагосом и многочисленных резидуальных телец. Митохондрии уменьшены в количестве, крупные, с единичными кристами и гомогенным, умеренно электронно-плотным матриксом, с мелкими осмиофильными гранулами, патогномичными для гипоксии и интоксикаций различного генеза.

Стереологический анализ ультраструктурной организации звездчатых клеток печени крыс в онтогенезе продемонстрировал уменьшение поверхностной плотности липидных включений, имеющее до-

стоверные отличия ($p < 0,05$) в возрасте 24 мес.: 4 мес. – $376,8 \pm 21,2 \text{ м}^2/\text{см}^3$; 9 мес. – $396,8 \pm 11,6$; 12 мес. – $286,3 \pm 13,5$ и 24 мес. – $243,3 \pm 12,7 \text{ м}^2/\text{см}^3$. Соответствующие четырем возрастным группам показатели поверхностной плотности профилей гранулярной цитоплазматической сети звездчатых клеток печени демонстрировали неуклонный рост: $28,1 \pm 4,3$; $32,4 \pm 5,1$; $38,9 \pm 6,2$ и $52,7 \pm 4,9 \text{ м}^2/\text{см}^3$. Таким образом, в динамике онтогенеза в звездчатых клетках печени выявлены ультраструктурные стереологические маркеры индукции белоксинтезирующей функции, обратно коррелирующие с выраженностью функции депонирования ретиноидов, оцениваемой по поверхностной плотности липидных капель. Это свидетельствует о том, что в динамике онтогенеза при снижении энергетического потенциала гепатоцитов у крыс в возрасте 24 мес. синхронно индуцируется фиброгенная трансформация звездчатых клеток печени, обуславливающая инволютивные изменения и фиброзную трансформацию печени.

Нарушения функций митохондрий играют ключевую роль в старении клеток; в процессе онтогенеза в клетках изменяется как относительное количество митохондрий, так и их качество, определяемое, прежде всего, их способностью продуцировать АТФ. Следствием окислительного стресса являются угнетение дыхания, имеющее структурное выражение в набухании митохондрий. Повреждение митохондриальных крист, характерное для «старых» митохондрий, может быть ответственным за снижение трансмембранного потенциала [13]. Можно полагать, что нарастающее нарушение функций митохондрий гепатоцитов ведет к развитию дефицита энергии, в условиях которого баланс в «системе про- и антиоксиданты» в тканях крыс сдвигается в пользу первых, и развивается окислительный стресс, являющийся индуктором фиброгенной активности звездчатых клеток печени. В целом, альтерация гепатоцитов в связи с нарастающим в онтогенезе развитием окислительного стресса является одним из факторов индукции фиброгенной активации звездчатых клеток печени.

Заключение

В онтогенезе крыс Вистар центральным событием remodelирования пространств Диссе является активация звездчатых клеток печени, превращение их из липоцитов, накапливающих витамин А, в фиброгенные клетки. Липидонакапливающие звездчатые клетки характеризуются выраженным полиморфизмом по размерам, форме, коли-

честву липидных капель и их тинкториальным свойствам.

В онтогенезе у крыс при постепенном развитии внутридолькового фиброза ультраструктура звездчатых клеток печени приобретала смешанный, или переходный, фенотип – одновременное присутствие морфологических признаков и липидосодержащей, и фибробластоподобной клетки. В переходных звездчатых клетках при сохранении одиночных липидных капель увеличивался объем цитоплазмы и активизировалась белоксинтезирующая функция с увеличением количества свободных рибосом, полисом и канальцев гранулярной цитоплазматической сети. Деградация липидных капель осуществлялась путем формирования аутофагосом.

В динамике онтогенеза у крыс Вистар в звездчатых клетках выявлены ультраструктурные стереологические маркеры индукции белоксинтезирующей функции, обратно коррелирующие с выраженностью функции депонирования ретиноидов, оцениваемой по поверхностной плотности липидных капель. Прогрессирующие дисфункции митохондрий гепатоцитов и более выраженная фиброгенная активность звездчатых клеток являются ключевыми факторами фиброза печени у крыс в возрасте 24 мес.

Список литературы

1. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. – М.: Изд-во РАМН, 2006. – 368 с.
2. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Морфогенез метаболических повреждений скелетных мышц. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 352 с.
3. Balabaud C., Bioulac-Sage P., Desmouliere A. The role of hepatic stellate cells in liver regeneration // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1023–1026.
4. Brandao D.F., Ramalho L.N.Z., Ramalho F.S. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells // *Acta Cirúr. Brasil.* – 2006. – Vol. 21. – P. 54–57.

5. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: A duel between dogma and myth // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 860–867.

6. Gabele E., Brenner D.A., Rippe R.A. Liver fibrosis: Signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell // *Front. Biosc.* – 2003. – Vol. 8. – P. 69–77.

7. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal? // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 331–334.

8. Gundersen H.J.G., Bendtsen T.F., Korbo L. The new stereological tools // *Acta Path. Micr. Immunol. Scand.* – 1988. – Vol. 96. – P. 379–394.

9. Gutierrez-Ruiz M.C., Gomez-Quiroz L.E. Liver fibrosis: searching for cell model answers // *Liver Intern.* – 2007. – Vol. 10. – P. 434–439.

10. Kisseleva T., Brenner D.A. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. S73–S78.

11. Hepatic stellate cells and fibrogenesis in hepatitis C virus infection: an ultrastructural insight / S.S. Mansy, N.A. ElKhafif, A.S. AbelFatah et al. // *Ultrastruct. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 62–67.

12. Sato M., Suzuki S., Senoo H. Hepatic stellate cells: Unique characteristics in cell biology and phenotype // *Cell Struct. Funct.* – 2003. – Vol. 28. – P. 105–112.

13. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 838–851.

14. Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells // *Med. Electron. Microsc.* – 2004. – Vol. 37. – P. 3–15.

15. Xu L., Hui A.Y., Albanis E. Human hepatic stellate cell lines, LX-1 and LX-2: new tools for analysis of hepatic fibrosis // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 142–151.

Рецензенты:

Богатова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМЕ, г. Новосибирск;

Вавилин В.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией метаболизма лекарств НИИ молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 19.09.2011.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ ПОЧВЫ В ЧЕРНОЗЕМЕ ОБЫКНОВЕННОМ

Моисеева Т.С., Безуглова О.С., Морозов И.В.

ФГАУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, e-mail: tatakoshka@gmail.com

Рассматриваются особенности пикнометрического метода определения плотности твердой фазы почв. Установлено, что величина плотности твердой фазы зависит не только от минералогического и химического состава твердой фазы, но, в немалой степени, от способа подготовки образцов к анализу, а также природы жидкости, используемой в пикнометрическом методе. Кроме того, на конечный результат влияет микро-структура почвенного образца, поскольку при добавлении жидкости происходит сначала заполнение имеющихся микрополостей, а затем уже ее вытеснение. В итоге, чем выше внутриагрегатная и межагрегатная микропористость образца, помещенного в пикнометр, и чем больше его смачиваемость, тем выше будут конечные величины плотности твердой фазы.

Ключевые слова: плотность твердой фазы, чернозем, полярные и неполярные жидкости

DETERMINATION OF SOIL PARTICLE DENSITY OF ORDINARY CHERNOZEM

Moiseeva T.S., Bezuglova O.S., Morozov I.V.

Southern federal university, Rostov-on-Don, e-mail: tatakoshka@gmail.com

Features of pycnometer method for determination of soil particle density are considered. It is established, that the soil particle density depends on not only mineralogical and chemical contents, but a procedure of samples' preparation for the analysis, and the nature of the liquid used in pycnometer method also. Besides, the data of pycnometer method is depend on microstructure of the soil sample due to filling of available microcavities by liquid (especially in case of water) and after that because of the subsequent displacement of this liquid. It is shown, than the higher microporosity of soil sample placed in pycnometer and the more its wettability, than higher will be the results of particles density.

Keywords: particle density, chernozem, polar and unpolar liquids

Плотность твердой фазы, согласно существующим в почвоведении представлениям, является одной из фундаментальных характеристик почвы, отражающей ее минералогический и химический составы. Точное определение данного параметра необходимо не только для достоверной оценки состава почвы, но и для расчета таких величин, как скорость падения элементарных почвенных частиц в жидкостях (например, при выполнении гранулометрического анализа методом пипетки) и пористость почвы. Методы изучения плотности твердой фазы основаны на определении объема, занимаемого твердой фазой, соответствующего объему вытесняемой жидкости. В качестве таковой используют полярные (дистиллированную воду, спирт) и неполярные жидкости с низким поверхностным натяжением (керосин, бензин, толуол и др.).

Выделяют две группы методов:

- Метод определения плотности твердой фазы незасоленных почв (с использованием полярных жидкостей).
- Метод определения плотности твердой фазы засоленных почв (с использованием неполярных жидкостей).

Цель нашей работы – изучение влияния различных способов подготовки образцов к пикнометрическому анализу в полярных и неполярных жидкостях на изменение плотности твердой фазы почв.

Объектом исследования был выбран чернозем обыкновенный (карбонатный) – один из зональных подтипов черноземов, доминирующий в почвенном покрове юга России. Чернозем обыкновенный карбонатный характеризуется существенным изменением объема при увлажнении, проявляя способность к набуханию и усадке. Эта его особенность явилась решающей при выборе объекта исследования, так как изменение объема вносит существенные коррективы в результаты определения плотности твердой фазы почвы. Почвенные разрезы закладывали на территории Ботанического сада Южного федерального университета.

Материалы и методы исследования

Определение плотности твердой фазы проводили с использованием дистиллированной воды (без CO_2) и керосина пикнометрическим методом в десятикратной аналитической повторности. Подготавливали почву к анализу растиранием образцов резиновым и агатовым пестиками с последующим просеиванием через сита 1 и 0,25 мм соответственно. Выбор пестиков определяется различной твердостью материалов, из которых они выполнены и, соответственно, получаемого при истирании почвы размера зерен.

Проведена математическая обработка полученных результатов; в данной работе приводятся следующие показатели: M – средняя арифметическая величина, n – число наблюдений (определений), t_f – критерий Стьюдента (критерий оценки достоверности разницы), t_{st} – стандартное (критическое) значение критерия Стьюдента для данной выборки, которая определяется удвоением n , т.к. сравниваются два ряда наблюдений [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что величина плотности твердой фазы одного и того же почвенного образца зависит, с одной стороны, от способа его подготовки, а с другой стороны, от способа количественного учета, т.е. от свойств вытесняемой жидкости.

При этом следует обратить внимание, что в условиях Нижнего Дона определение плотности твердой фазы черноземных почв, а также грунтов в практике инженерно-геологических изысканий, проводят с использованием дегазированной дистиллированной воды. Подготовка образцов к анализу, как правило, проводится растиранием почвы или грунта резиновым пестиком с последующим просеиванием через сито 1 мм.

Этап подготовки образцов к анализу является не менее значимым по сравнению с количественным учетом, поскольку именно он определяет размер и форму зерен, их строение и особенности, например, наличие вновь образовавшихся сколов, степень микроагрегированности и др. Это, в свою очередь, в значительной степени формирует микросложение насыпного слоя почвенного порошка в пикнометре и может стать причиной искажения результатов анализа.

Исследованиями И.В. Морозова и И.Ю. Морозовой [6] установлено, что в настоящий момент в почвоведении нет единой точки зрения относительно способов подготовки почвы к анализу плотности твердой фазы. А соответственно, по мнению авторов, трудно ожидать получения сопоставимых результатов, поскольку на точность анализа и объективность получаемой информации будут влиять следующие факторы:

1. Наличие-отсутствие новообразований и включений.

2. Степень дисперсности анализируемого материала, в том числе соотношение ЭПЧ и микроагрегатов, которое во многом определяется способом растирания образцов и диаметром сита.

Проведенные нами исследования показали, что для образцов с размером зерна < 1 мм (подготовка с резиновым пестиком) плотность твердой фазы чернозема обыкновенного карбонатного варьируется в довольно узком интервале величин от $2,58 \text{ г/см}^3$ в гор. A_d до $2,69 \text{ г/см}^3$ в гор. C и от $2,62 \text{ г/см}^3$ в гор. A_d до $2,68 \text{ г/см}^3$ в гор. C в разрезах 1 и 2 соответственно (таблица). Полученные результаты являются характерными для черноземов обыкновенных карбонатных Нижнего Дона и не противоречат литературным данным [7].

Плотность твердой фазы чернозема обыкновенного карбонатного Ботанического сада
(при $n = 20$, $p = 0,95$, $t_{st} = 2,09$)

Горизонт	Полярная жидкость (вода)			Неполярная жидкость (керосин)			Сравнение данных, полученных с применением разных жидкостей, t_d	
	< 1 мм	< 0,25 мм	t_d	< 1 мм	< 0,25 мм	t_d		
	M , г/см ³			M , г/см ³			< 1 мм	< 0,25 мм
<i>Разрез 1. Чернозем обыкновенный карбонатный среднесиловный тяжелосуглинистый на желто-буром лессовидном суглинке</i>								
A_d	2,58	2,62	4,06	2,47	2,43	2,24	6,33	12,33
A_1	2,59	2,61	3,46	2,44	2,40	1,11	6,49	28,15
B	2,65	2,68	3,44	2,55	2,51	3,02	6,32	9,27
BC	2,66	2,62	3,07	2,59	2,59	0,00	3,46	3,77
C	2,69	2,68	1,08	2,58	2,62	4,89	10,50	4,43
<i>Разрез 2. Чернозем обыкновенный карбонатный среднесиловный тяжелосуглинистый на желто-буром лессовидном суглинке</i>								
A_d	2,62	2,67	4,49	2,49	2,42	5,42	9,29	20,00
A_1	2,57	2,63	3,55	2,41	2,44	1,89	9,03	10,81
B_1	2,61	2,69	4,77	2,48	2,42	1,73	6,18	6,31
B_2	2,61	2,70	6,11	2,54	2,54	0,33	3,47	17,52
BC	2,64	2,71	4,80	2,60	2,47	2,91	3,18	5,40
C	2,68	2,79	15,05	2,56	2,51	3,48	9,13	28,50

Полученные данные показали, что повышение степени дисперсности почвы (диаметр частиц $< 0,25 \text{ мм}$) приводит к увеличению результатов анализа по сравнению

с исходными образцами. Причем эти изменения достоверны с уровнем доверительной вероятности $p = 0,95$. Разница между двумя вариантами определения составила

от 0,3–0,4 г/см³, например, в гор. A_1 и A_d (разрез 1) до 0,11 г/см³ в гор. C (разрез 2).

Следует обратить внимание на то, что при повышении степени дисперсности образца возможно не только увеличение плотности, но и уменьшение данного параметра, как например, в гор. BC разрез 1. Возможно, это обусловлено частичным растворением карбонатных новообразований при кипячении суспензии в ходе анализа. Однако, на наш взгляд, данный факт требует более тщательного последующего исследования.

Данные, полученные нами при использовании керосина, свидетельствуют об общей закономерности, проявляющейся в снижении плотности твердой фазы практически для всех исследованных образцов. Разница между определениями данного параметра с применением воды и керосина достигает 0,15–0,20 г/см³. Полученные различия существенны и статистически достоверны.

Следует обратить внимание на то, что с одной стороны, согласно ГОСТ 5180–84, расхождения между аналитическими повторностями при определении плотности частиц не должны превышать 0,02 г/см³. С другой стороны, при расчете интервалов отбора проб при определении гранулометрического состава следует учитывать изменения плотности твердой фазы почв (или плотности частиц грунта) на каждые 0,05 г/см³.

Анализ полученных результатов показывает, что для рассматриваемых нами почв сохраняется общая тенденция в увеличении плотности твердой фазы вниз по профилю, что связано, в первую очередь, с постепенным уменьшением содержания гумуса. Это не противоречит общеизвестным представлениям о закономерностях профильного изменения рассматриваемого нами параметра.

При этом нами обнаружена интересная особенность – повышение степени дисперсности почвенных образцов сопровождается уменьшением результатов анализа, в то время как при использовании воды отмечается обратная закономерность. Исключение составляют гор. BC (разрез 1) и в гор. B_2 (разрез 2), где плотность твердой фазы не зависит от размера частиц. Такая закономерность связана, на наш взгляд, с тем, что крупные молекулы керосина лишь частично проникают в тонкие полости насыпного слоя почвенного порошка. Тем более, что при использовании керосина отсутствует процесс кипячения, который в случае использования воды создает условия для дополнительного смачивания и ее проникновения в микрополости почвенного порошка.

Существенные различия между двумя вариантами определения плотности твер-

дой фазы ставят перед исследователями вопрос о том, какие же значения являются более объективными и какие из них следует использовать в последующих расчетах.

Ряд исследователей считают, что данный показатель следует определять не в воде, а в неполярных жидкостях, так как с водой получают завышенные результаты вследствие сжатия системы «почва-вода». Жидкости адсорбируются гидрофильными порошками (к которым относится и почва) прямо пропорционально их диэлектрической постоянной. Вода, диэлектрическая постоянная которой равна 81, сильнее адсорбируется почвой, чем неполярные жидкости, имеющие диэлектрическую постоянную, равную 2. Адсорбируясь, вода сжимает почвенную частицу, следовательно, уплотняет ее, в результате чего уменьшается объем, занимаемый почвой.

Исследования, проведенные в лаборатории кафедры физики и мелиорации почв МГУ, по сравнению влияния различных жидкостей на величину плотности твердой фазы почвы также показали завышение результатов при применении воды. Существенные погрешности выявлены для почв тяжелого гранулометрического состава, а также обогащенных органическим веществом [1].

Подобные сведения о возможности сильного сжатия слоя воды вокруг коллоидных частиц приводятся и в различных учебных изданиях и методических руководствах по грунтоведению и инженерной геологии [3, 4, 8].

Хотелось бы подчеркнуть, что речь идет только лишь о возможности такого сжатия (контракции), а не об общем правиле. На наш взгляд, это очень важный момент, поскольку за счет контракции возможно как завышение, так и занижение результатов анализа. Определяться это будет не столько гранулометрическим, сколько минералогическим составом, а точнее способностью минералов, входящих в состав почвы, к набуханию.

Несмотря на это, некоторые авторы не рекомендуют использование неполярных жидкостей для определения плотности твердой фазы почв, т. к. это будет отступлением от естественных условий. Их применяют только для засоленных почв, чтобы избежать растворения легко растворимых солей [1].

Аналогичную точку зрения высказывают С.А. Модина и С.И. Долгов [5]. Авторы считают, что с почвенной и агрономической точек зрения правильнее было бы определять плотность почвенных частиц с использованием воды. В качестве аргумента они выдвигают следующие соображения: определение всегда проводится не

ради самих величин плотности, а для последующего расчета пористости почвы, как вместимости почвенной влаги, которая при этом будет также уплотняться на поверхности почвенных частиц, как она уплотняется при определении их плотности. Поэтому для определения плотности почвенных частиц засоленных почв авторы рекомендуют использовать воду после предварительного отмывания из почвы легкорастворимых солей. Рассмотренные подходы и требования к выполнению анализа плотности твердой фазы почв аналогичны международным методам [9, 10].

На основании проведенных нами исследований мы пришли к убеждению о необходимости определения плотности твердой фазы почв как генетического параметра с использованием и полярных, и неполярных жидкостей. Оба варианта пикнометрического метода позволяют получать информацию, характеризующую особенности строения почвы с точки зрения не только ее минералогического и химического составов, но и степени ее дисперсности, микропористости, степени гидрофильности/гидрофобности и др.

Выводы

1. Величина плотности твердой фазы, определяемой пикнометрическим методом, искажается, главным образом, расходом части жидкости (особенно в случае использования воды) на заполнение микрополостей, образующихся непосредственно в пикнометре в насыпном слое почвенного порошка. При добавлении жидкости происходит сначала заполнение имеющихся микрополостей этой жидкостью, а затем уже ее вытеснение. В итоге, чем выше внутриагрегатная и межагрегатная микропористость образца, помещенного в пикнометр, и чем больше его смачиваемость, тем выше будут конечные величины плотности твердой фазы. Соответственно для чернозема обыкновенного карбонатного, характеризующегося развитой микропористостью и высокой способностью к набуханию, более корректным следует считать пикнометрический метод определения плотности твердой фазы с применением неполярных жидкостей.

2. Результаты определения плотности твердой фазы зависят как от качества подго-

товки почвенных образцов, так и от особенностей жидкости, применяемой при использовании пикнометрического метода. Таким образом, величина плотности твердой фазы почвы определяется не только строением твердой фазы, ее минералогическим и химическим составом, но и в немалой степени способом подготовки образцов к анализу и природой жидкости, используемой в пикнометрическом методе.

Список литературы

1. Вадюнина А.Ф., Корчагина З.А. Методы исследования физических свойств почв и грунтов. – М.: Высшая школа, 1973. – 399 с.
2. Дмитриев Е.В. Математическая статистика в почвоведении. – М.: МГУ, 1972. – 264 с.
3. Ломтадзе В.Д. Методы лабораторных исследований физико-механических свойств горных пород. – Л.: Недра, 1972. – 312 с.
4. Методическое пособие по инженерно-геологическому изучению горных пород / под ред. Е.М. Сергеева, С.Н. Максимова, Г.М. Березкиной. Т. 1. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1968. – 348 с.
5. Модина С.А., Долгов С.И. Сложение и структурное состояние почвы // Агрофизические методы исследования почв. – М.: Наука, 1966. – С. 42–71.
6. Морозов И.В., Морозова И.Ю. Сравнительный анализ способов подготовки образцов для изучения плотности твердой фазы почв // Экспериментальная информация в почвоведении: теории, методы получения и пути стандартизации: тез. Всероссийской конф. (19–23 ноября, 2005 г.). Москва, 2005. – М.: МГУ, 2005. – С. 193–194.
7. Садименко П.А., Симантовская К.И., Забегайлов А.А. Агрофизическая характеристика почв Ростовской области // Агрофизическая характеристика почв степной и сухостепной зон Европейской части СССР. – М.: Колос, 1977. – С. 135–153.
8. Чаповский Е.Г. Лабораторные работы по грунтоведению и механике грунтов. – М.: Недра, 1966. – 304 с.
9. Analytical Methods Manual. 1984. Land Resource Research Institute. B.H. Sheldrick, Editor. Canada, Agri-Food. Pp. 30/1-30/3. Available on-line: <http://sis.agr.gc.ca/cansis/publications/manuals/analytical.html>.
10. Blake G.R. in Methods of Soil Analysis, C.A. Black, ed. // American Society of Agronomy, Madison, Wisc. – 1965. Particle density. – Part I, Agronomy, № . – P. 371–373.

Рецензенты:

Бакаева Е.Н., д.б.н., ведущий научный сотрудник Южного отдела Института водных проблем РАН Гидрохимического института, г. Ростов-на-Дону;

Вардуни Т.В., д.п.н., к.б.н., старший научный сотрудник НИИ биологии, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 519.16+591.26:616-003.219

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТЕОГЛИКАНОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС

Николаев А.А., Ветошкин Р.В., Логинов П.А.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»,
Астрахань, e-mail: chimnik@mail.ru

Цель исследования – получение антител к протеогликанам эпидидимисов и семенников крыс и последующий иммунохимический анализ распространения и динамики уровня этого вида протеогликанов. Показано, что для получения антител к протеогликанам семенников и эпидидимисов крыс оптимально подходят в качестве продуцентов антител куры. Приведен анализ результатов иммунохимического изучения протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс, после ферментативного удаления углеводного компонента с помощью иммобилизованных препаратов хондроитиназы АС и гепариназы III. Идентифицировано два антигена кора протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс. Один из белков очищен сочетанием преципитации сульфатом аммония, гел-фильтрации аффинной хроматографии и охарактеризован как альфа-2 глобулин с молекулярной массой 245–260 KD.

Ключевые слова: протеогликаны, сперматогенез, иммунохимическое изучение

IMMUNOCHEMICAL ANALYSIS EPIDIDYMISS AND TESTICULAR PROTEOGLYCANS OF THE RATS

Nikolaev A.A., Vetochnik R.V., Loginov P.V.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: chimnik@mail.ru

The purpose of the study is to get antibodies to proteoglycans of epididymis and testes in rats and then to conduct the analysis of diffusion and dynamics of the proteoglycans level. It has been shown that in order to get antibodies to proteoglycans in testes and epididymis in rats you should take hens to produce the antibodies. The analysis of the results of immunochemical study of proteoglycans in epididymis and testes in rats has been presented after the enzymatic moving away the carbohydrate component was realized by means of immobilized samples of chondroitinase AC and heparinase III. Two antigens of proteoglycan base of epididymis and testes have been identified in rats. One of the proteins was purified by combination of ammonium sulfate precipitation and gel-filtration of affine chromatography; and the protein is characterized as alpha-2 globulin with the molecular weight of 245–260 KD.

Keywords: Proteoglycans, spermatogenesis, immunochemical studying

Протеогликаны (ПГ) – сложные макромолекулы, состоящие из цепей гликозаминогликанов (ГАГ), ковалентно связанных с белковым кором. Они являются обязательным компонентом всех животных клеток и участвуют в таких фундаментальных биологических процессах, как дифференцировка, морфогенез, пролиферация [2; 3]. В частности, имеются данные об активной роли протеогликанов в регуляции сперматогенеза [7, 9, 10].

Протеогликаны представляют собой очень гетерогенный класс макромолекул, которые отличаются друг от друга по молекулярному весу, составу, тонкой структуре ГАГ цепей и функциям. Особенностью этого класса биологических молекул является их строгая органная специфичность и отсутствие видовой специфичности [8]. Это, в частности, делает протеогликаны прекрасным объектом исследования в токсикологических экспериментах, когда выявленные на животных изменения могут смело экстраполироваться на человека. Актуальность этой задачи диктуется увеличением числа случаев идиопатического бесплодия у мужчин репродуктивного возраста.

Целью нашего исследования стало получение антител к протеогликанам эпидидимисов и семенников крыс и последу-

ющий иммунохимический анализ распространения и динамики уровня этого вида протеогликанов.

В экспериментальной части работы использовались беспородные белые крысы. Все животные соответствовали показателям биологической нормы. Возраст крыс составлял 6–7 месяцев (половозрелые особи). Масса тела крыс была 180–240 г.

Забор семенников и эпидидимисов у крыс проводили под эфирным наркозом (экспериментальные исследования проводились в строгом соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным). Контрольная группа состояла из 156 самцов.

Для выделения протеогликанов использовали методику В.И. Рыковой с соавт. [4]. Из гомогенизированной ткани получали фенольный экстракт, водную фазу его подкисляли, отделяли осадок, промывали его спиртом и сушили. Контроль проводили методом электрофореза на ацетат-целлюлозных пластинах pH – 5,0. Окраска осуществлялась 0,1% альциановым голубым в 1% $\text{CH}_3\text{CO}-\text{OH}$. На следующей стадии выделенные протеогликаны подавали ферментации для удаления углеводного компонента и раскрытия специфических белковых детерминант. С этой целью препарат протеогликанов смешивали с иммобилизованными препара-

ми хондроитиназы AC(Sigma) и гепариназы III (Sigma) из расчета 0,01 ед. каждого фермента на 20 мкг протеогликана в пробе [1]. Ферментативное расщепление проводили в течение 5 часов при 37 °С в соответствии с инструкциями фирмы производителя. Далее фракции протеогликанов центрифугировали, диализовали и лиофилизировали.

Полученный препарат ПГ использовали для иммунизации кроликов и кур. Выбор разных животных обусловлен общеизвестным фактом отсутствия видовой специфичности у протеогликанов, но особенностью семенников является их «иммунопривлекательность» [6].

Для иммунизации животных нами применены несколько схем иммунизации

1. Иммунизацию кроликов проводили путем 8 внутримышечных инъекций в возрастающих дозах препарата ПГ с интервалом в 2–3 дня. При этом антиген вводили отдельно в разные участки тела животного. Через 7–10 дней брали кровь, получали сыворотку и определяли ее активность в реакции преципитации. Ввиду разной реактивности продуцентов целесообразно проводить гипериммунизацию по циклам: 1-й цикл – 8 инъекций, 2-й цикл – 2 инъекции. Животных, давших активную сыворотку после 1-го цикла, переводят в эксплуатационную группу, остальных подвергают второму циклу гипериммунизации, что экономически оправдано.

2. 2-й способ включает двух- или трехкратную иммунизацию кроликов антигеном с адъювантом Фрейнда для достижения в крови животных необходимого уровня антител к ПГ с титром по реакции преципитации не менее 1:2.

3. При иммунизации кур иммуноген вводили подкожно трехкратно с двухнедельными интервалами. Однократная доза иммунизации составляла 1000 мкг (по белку) на животное. Через десять дней после последней иммунизации проводили определение титров антител к ПГ.

4. При иммунизации кур животным вводили внутримышечно трехкратно с интервалом через две недели по 450 мкг (по белку) препарата протеогликана.

Анализ полученных сывороток показал, что для получения антител к протеогликанам семенников и эпидидимисов крыс оптимально подходят в качестве продуцентов антител куры. При меньших затратах антигена и в сравнимые сроки удалось получить преципитирующие сыворотки со значительно большим титром антител. Далее в работе применялась лишь сливная куриная антисыворотка к протеогликанам семенников и эпидидимисов крыс.

Иммуноэлектрофоретический анализ (рис. 1) показал, что в водносолевых экстрактах семенников и эпидидимисов крыс с антисывороткой к сыворотке крови крыс

выявляется широкий спектр антигенов, но антисыворотка, полученная к препарату протеогликанов на уровне чувствительности иммуноэлектрофореза не обнаруживает антигенной активности. В препарате протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс эта антисыворотка выявляет два антигена с электрофоретической подвижностью альфа-1 и альфа-2 глобулинов. Полуколичественный анализ обнаруженных антигенов (титрование с антисывороткой) показал, что содержание протеогликана альфа-2 (ПГА-2) более чем в 128 раз превышает содержание протеогликана альфа-1 (ПГА-1). Предварительный расчет показывает, что концентрация ПГА-2 с учетом общепринятой чувствительности иммунодиффузионных тест систем 5 мкг/мл и концентрации белка в препарате протеогликанов после ферментации – 7,5 мг/мл составляет 1,3 мг/мл или 17% от общего белка препарата.

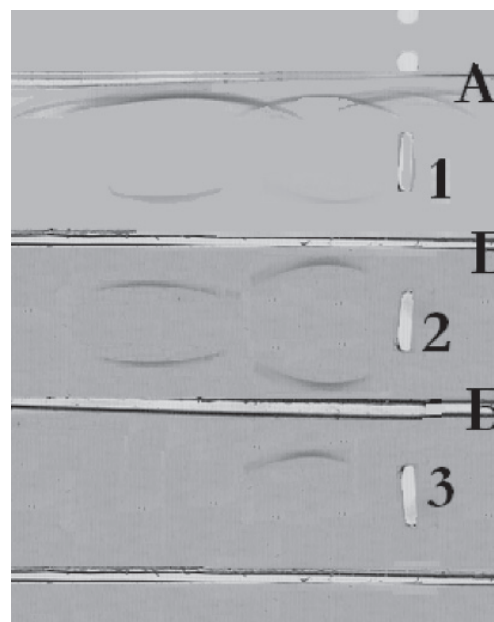


Рис. 1. Иммуноэлектрофорез протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс: 1 – водносолевой экстракт семенников и эпидидимисов крыс; 2 – фракция протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс; 3 – очищенный препарат ПГА-2

Достаточно высокая концентрация антигена ПГА-2 позволила нам провести очистку этого белка на основе сочетания различных методов хроматографии.

Очистку ПГА-2 мы проводили по разработанному нами способу. Лиофилизированный после ферментации препарат протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс растворяли в ТРИС-HCl буфере (pH = 7,8). Полученный раствор смешивали с равным объемом насыщенного раствора сульфата аммония и центрифугировали в рефрижераторной центрифуге в течение 45–50 мин.

при 10000 об./мин. Полученный осадок растворяли в минимальном объеме буфера и наносили на колонку сефадекс G-200. (Колонка 1,2×95 см, фракции по 1,5 мл).

Иммунохимический анализ хроматографических фракций показал что ПГА-2 выходит в свободном объеме колонки и расчет молекулярной массы белков содержащихся в 1 пике показал молекулярную массу 245–260 KD.

Следующая стадия очистки ПГА-2 основана на обнаруженной нами способности гепарина преципитировать ПГА-2. Заключительная стадия очистки ПГА-2 представляет собой аффинную хроматографию ПГА-2 на

иммобилизованном гепарине. ПГА-2 обогащенные фракции объединяли и диализовали на «Amicon» PM 10. Через колонку (1×18 см) гепарин-сефарозы, уравновешенную трис-HCl буфером, пропускали весь объем, полученных на предшествующей стадии фракций, содержащих ПГА-2. После нанесения препарата, колонку отмывали буфером (pH 7,5), содержащим 300 mM NaCl. Элюцию аффинно-связанной фракции осуществляли с помощью ступенчатого градиента (ступень по 0,3 моль/л) хлористого натрия до концентрации 1,8 моль/л. Фракция, содержащая ПГА-2, отбиралась и концентрировалась.

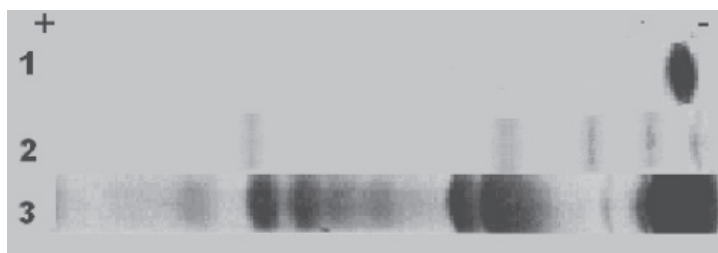


Рис. 2. Электрофорез в полиакриламидном геле:

1 – очищенный препарат ПГА-2; 2 – фракция протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс; 3 – водно-солевой экстракт протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс

Иммунохимическая «чистота» препарата подтверждалась с помощью метода иммуноэлектрофореза (см. рис. 1), а также электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ). Препарат формировал одну линию преципитации в альфа-2-зоне глобулинов. При электрофорезе в ПААГе после окраски выявилась единственная полоса в альфа-2-зоне глобулинов.

Таким образом, иммунохимическими методами во фракции протеогликанов семенников и эпидидимисов крыс после ферментативного удаления большей части углеводной части обнаружено два антигенных компонента, представляющих собой, так называемые, коровые белки протеогликанов. Один из них удалось очистить и частично охарактеризовать. Это белок с молекулярной массой 245–260 KD и электрофоретической подвижностью альфа-2-глобулинов.

Учитывая данные об активной роли протеогликанов в регуляции сперматогенеза [9, 10] и многостадийный в том числе и пострибосомальный процесс [5] сборки этих сложных биомолекул, можно предположить, что протеогликанов могут явиться одним из наиболее уязвимых звеньев сперматогенеза и быть подвержены как эндогенным, так и экзогенным неблагоприятным факторам, вызывающим в конечном итоге, субфертильность и инфертильность. На этом основании нам представляется весьма перспективным разработку высокочувствительных и специфических иммунохимических тестов для мониторинга уровня протеогликанов, например, в семенной плазме.

Список литературы

1. Протеогликанов внеклеточного матрикса млекопитающих. Характеристика и влияние на адгезию // И.И. Ермакова, М.А. Чертова, А.Л. Мокрушин, А.В. Романюк Г.А., Сакута, В.И. Морозов // Цитология. – 2008. – Т. 50, №8. – С. 692–699.
2. Зимица Н.П. Протеогликанов животных тканей // Успехи современной биологии. – 2002. – 122, № 4. – С. 571–590.
3. Роничевская Г.М., Рыкова В.М. Роль протеогликанов в регуляции пролиферации клеток // Докл. АН СССР – 2007. – 256, № 2. – С. 481–492.
4. Рыкова В.И., Роничевская Г.М., Салганик Р.И. Выделение протеогликанов из печени крыс // Известия СО АН СССР – 1992. – № 2. – С. 144–155.
5. Testican, a multidomain testicular proteoglycan resembling modulators of cell behaviour / P.M. Allien, J.P. Perin, P. Jolles, F.J. Bonnet // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 214, №3. – P. 347–350.
6. Daniel C., Nolting J., von Boehmer H. Mechanisms of self-nonspecific discrimination and possible clinical relevance // Immunotherapy. – 2009. – Vol. 1, №4. – P. 631–644.
7. Fatma Ch. Nozha F.D., Ammar K.L. Sperm quality improvement after date seed oil *in vitro* supplementation in spontaneous and induced oxidative stress // Asian Journal of Andrology. – 2009. – №11. – P. 393–398.
8. Alteration hepatic proteoglycans by environmental influence / C. Mathews, A.P. Reddy, J.D. Hendricks, G.S. Bailey // J. Environ Pathol Toxicol Oncol. – 1999. – Vol. 18, №4. – P. 261–269.
9. Rodriguez-Martinez H., Larsson B., Pertoft H. Evaluation of sperm damage and techniques for sperm clean-up. [Review]. Reprod Fertil Dev. – 2007. – №19(3). – P. 297–308.
10. Sakamoto H., Ogawa Y., Yoshida H.I. Relationship between testicular glycosaminoglycan and testicular function: comparison in patients with infertility // Asian Journal of Andrology. – 2006. – Vol. 7. – P. 319–324.

Рецензенты:

Никулина Д.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань;
Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 09.09.2011.

УДК 612.84.001.8

АДАПТАЦИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ ИЗМЕРЕНИИ ВРЕМЕНИ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ

¹Роженцов В.В., ²Полевщиков М.М.

¹ГОУ ВПО «Марийский государственный технический университет»,
Йошкар-Ола, e-mail: VRozhentsov@mail.ru;

²ГОУ ВПО Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, e-mail: mmpol@yandex.ru

Описана методика определения характера стабилизации измеряемых значений времени зрительного восприятия. В результате адаптации испытуемого и его зрительного анализатора к экспериментальным условиям, а также формирования навыка, возникающего в процессе измерений, присутствует переходной процесс. По окончании переходного процесса наступает квазистационарный режим, когда значения измеряемого параметра стабилизируются. Время, необходимое для адаптации, определяется по количеству измерений, выполненных во время переходного процесса. По обследованной группе из 10 испытуемых для адаптации необходимо от 3 до 8 измерений, точечная оценка медианы распределения числа таких измерений равна 6.

Ключевые слова: адаптация, время зрительного восприятия, измерение

ADAPTATION OF VISUAL ANALYZER IN THE MEASUREMENT OF TIME VISUAL PERCEPTION

¹Rozhentsov V.V., ²Polevshchikov M.M.

¹Mari State Technical University, Yoshkar-Ola, e-mail: VRozhentsov@mail.ru;

²Mari State University, Yoshkar-Ola, e-mail: mmpol@yandex.ru

A technique for determining the nature of the stabilization of the measured values of the time of visual perception. As a result of adaptation of the test and its visual analyzer to the experimental conditions, as well as the formation of the skill involved in making measurements, there is a transition process. At the end of the transition process occurs quasi-stationary regime, when the values being measured are stabilized. The time required for adaptation is determined by the number of measurements made during the transition process. According to the studied group of 10 subjects to adapt to from 3 to 8 measurements, the median point estimate for the number of such measurements is 6.

Keywords: adaptation, during visual perception, measurement

Состояние отдельных систем и организма человека в целом исследуется, исходя из признания ведущей роли центральной нервной системы, которая выполняет связующую функцию между организмом и внешней средой и обеспечивает взаимодействие систем в организме. Поэтому при оценке изменения состояния систем или организма человека предпочтительно в первую очередь исследовать изменения, происходящие в центральной нервной системе.

Информативным способом определения состояния центральной нервной системы является оценка параметров анализаторных (сенсорных) систем, в том числе зрительного анализатора. Одним из параметров, характеризующих его состояние и работоспособность, является время зрительного восприятия, под которым понимают время, необходимое для передачи информации в центральную нервную систему и ее опознавания, составляющее период с момента начала экспозиции тестового стимула до включения маскирующего раздражителя, когда последний уже не может помешать осознанию тестового стимула [3].

В случае предъявления световых импульсов время зрительного восприятия составляет период с момента начала экс-

позиции первого светового импульса до момента начала экспозиции второго светового импульса. Использование в качестве тестовых стимулов световых импульсов позволяет исследовать процессы переработки перцептивно простой зрительной информации на перцептивном функциональном уровне [2], то есть определить потенциальные возможности зрительного анализатора по восприятию краткосрочных событий.

Условием точности оценки времени зрительного восприятия является получение в процессе измерений его значений с малой вариабельностью. Однако в результате адаптации испытуемого и его зрительного анализатора к экспериментальным условиям, обуславливающим наличие «этапа вработывания» [6], а также формирования навыка, возникающего в процессе измерений и развивающегося по экспоненте [10], присутствует переходной процесс. По окончании переходного процесса наступает квазистационарный режим, когда значения измеряемого параметра стабилизируются.

По мнению Н.М. Пейсахова и соавт., стабилизация значений происходит после двух-трех измерений [4]. Однако переходной процесс, обусловленный процессами адаптации и обучения, сугубо индивиду-

лен, поэтому необходимое число измерений времени зрительного восприятия до стабилизации его значений для разных испытуемых различно.

Цель исследования – изучить характер стабилизации измеряемых значений времени зрительного восприятия.

Материал и методы исследования

В обследовании приняло участие 10 необученных испытуемых в возрасте от 18 до 22 лет с нормальным или скорректированным зрением. Измерения выполнялись бинокулярно в первой половине дня с 9 до 12 часов.

Для определения времени зрительного восприятия испытуемым предъявлялась последовательность парных световых импульсов длительностью t , равной 50 мс, разделенных межимпульсным интервалом τ , повторяющихся через постоянный интервал времени T , как показано на рис. 1.

Далее межимпульсный интервал методом последовательного приближения по методике, описанной авторами ранее в работе [8], уменьшался до порогового значения $\tau_{\text{пор}}$, при котором два импульса в паре сливаются в один. Время зрительного восприятия $t_{\text{взв}}$ вычислялось как сумма длительности светового импульса и длительности порогового межимпульсного интервала

$$t_{\text{взв}} = t + \tau_{\text{пор}}.$$

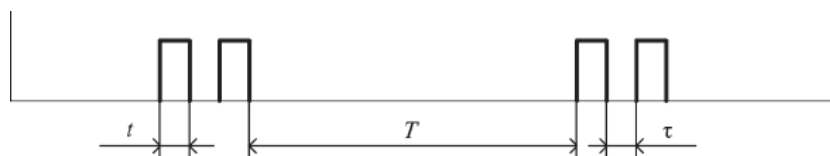


Рис. 1. Временная диаграмма последовательности парных световых импульсов.
Обозначения величин в тексте

Последовательность парных световых импульсов предъявлялась с использованием светодиода желтого цвета диаметром 5 мм с силой света 3 мкд, размещаемого в районе ближней точки ясного видения. Формирование предъявляемых световых импульсов и измерение времени зрительного восприятия выполнялось с использованием ПЭВМ Pentium III.

Измеренное значение времени зрительного восприятия отмечалось на плоскости в координатах «время зрительного восприятия – номер измерения». Описанная процедура повторялась, строился график зависимости значений времени зрительного восприятия $t_{\text{взв}}$ как функции $t_{\text{взв}} = f(N_i)$, где N_i – номер i -го измерения, $i = 1, 2, \dots, k$, k – число измерений, до получения квазистационарного режима, когда переходной

процесс закончен. Время, необходимое для адаптации испытуемого и его зрительного анализатора, после которой измеряемые значения времени зрительного восприятия стабилизировались, определялось по количеству измерений, выполненных во время переходного процесса [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате измерений для одного из испытуемых получены следующие значения времени зрительного восприятия, мс: 89,9; 89,0; 88,7; 87,8; 87,4; 88,1; 87,8; 88,2; 87,4, которые представлены в виде графика на рис. 2.

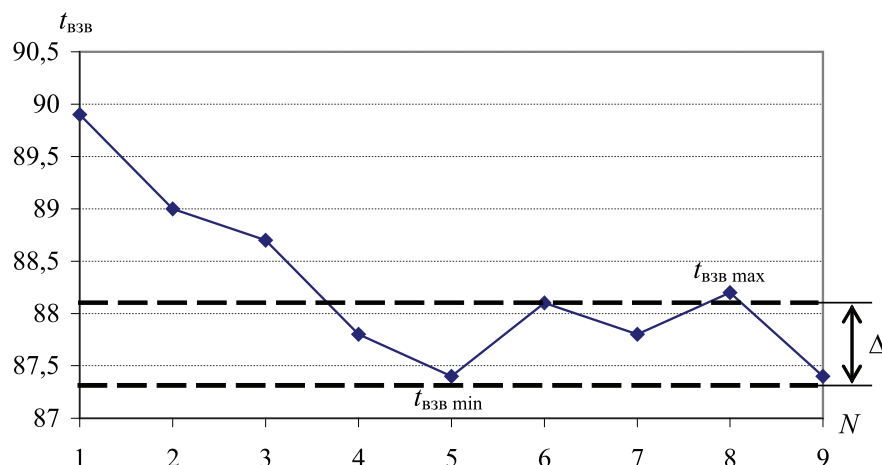


Рис. 2. График значений времени зрительного восприятия первого испытуемого.
По горизонтальной оси – номер измерения, по вертикальной оси – значение времени зрительного восприятия, мс. Обозначения величин в тексте

Время переходного процесса определяется временем, после которого имеет место неравенство [9]:

$$|t_{\text{взв } i} - t_{\text{взв } 0}| \leq \Delta/2,$$

где $t_{\text{взв } i}$ – значение времени зрительного восприятия в i -м измерении, $i = 1, 2, \dots, k$, k – число измерений во время переходного процесса; $t_{\text{взв } 0}$ – среднее значение времени зрительного восприятия в квазистацио-

нарном режиме; $\Delta = (t_{\text{взв max}} - t_{\text{взв min}})$ – вариационный размах значений времени зрительного восприятия в квазистационарном режиме; $t_{\text{взв max}}$ – максимальное значение времени зрительного восприятия в квазистационарном режиме; $t_{\text{взв min}}$ – минимальное значение времени зрительного восприятия в квазистационарном режиме.

На графике отметили вариационный размах Δ значений времени зрительного восприятия в квазистационарном режиме и определили номер измерения 4, соответ-

ствующий окончанию переходного процесса. Таким образом, за время, необходимое для выполнения 4-х измерений, процессы адаптации данного испытуемого и его зрительного анализатора заканчиваются, измеряемые значения времени зрительного восприятия стабилизируются.

Для другого испытуемого получены следующие значения времени восстановления, мс: 74,0; 73,8; 72,9; 72,8; 72,2; 72,3; 71,6; 71,4; 71,0; 71,2; 71,6; 71,2, которые представлены в виде графика на рис. 3.

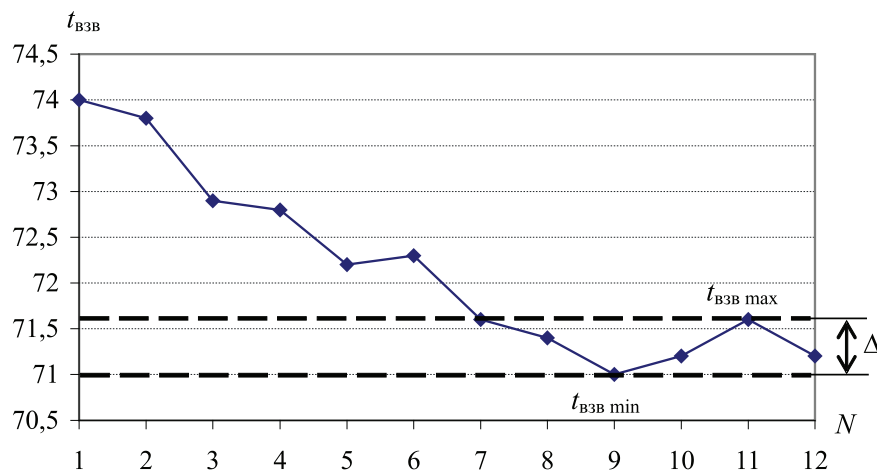


Рис. 3. График значений времени зрительного восприятия второго испытуемого. По горизонтальной оси – номер измерения, по вертикальной оси – значение времени зрительного восприятия, мс. Обозначения величин в тексте

Для данного испытуемого переходной процесс заканчивается после 7-го измерения, к этому времени процессы адаптации заканчиваются.

По результатам анализа экспериментальных данных, установлено, что для окончания процессов адаптации по обследованной группе испытуемых необходимы от 3 до 8 измерений, точечная оценка медианы распределения числа измерений равна 6.

Полученные результаты не противоречат экспериментальным данным, приведенным рядом авторов, об улучшении зрительных функций в процессе измерений. Так показано последовательное, от опыта к опыту, увеличение количества воспринимаемой информации, уменьшение времени безошибочного правильного опознания стимулов. По мере увеличения числа опытов кривые опознания стабилизируются и выходят на некоторый установившийся уровень [10], контрастные пороги при обнаружении тонкой полосы в ходе тренировок уменьшаются [1].

В.А. Мещеряков и И.А. Казановская объясняют улучшение зрительных функций при тренировке тем, что сокращается длительность психологического рефрак-

терного периода [5]. В.М. Бондаренко и соавт. считают, что в процессе выполнения зрительной задачи происходят настройка и возникновение временных связей между отдельными структурами зрительной системы. В то же время попытки моделирования этого процесса сводятся к изменению критерия наблюдателя на уровне принятия решения. Однако блок принятия решения является гипотетическим и не поддается исследованию и анализу [1].

Проведенные авторами исследования свидетельствуют, что при повторных измерениях, проведенных через 3 и 7 суток, среднеарифметическое значение времени зрительного восприятия и его вариабельность в квазистационарном режиме уменьшаются. Время, необходимое для окончания адаптационных процессов, уменьшается на 1–3 измерения. Однако уменьшение среднеарифметического значения времени зрительного восприятия статистически не достоверно.

Из исследований авторов следует, что для достоверной оценки времени зрительного восприятия необходимо из статистического анализа исключить результаты измерений, полученные в переходном режиме.

Заключение

Предложена методика исследования характера стабилизации значений времени зрительного восприятия. Время, необходимое для адаптации, после которой измеряемые значения времени зрительного восприятия стабилизируются, определяется по количеству измерений, выполненных во время переходного процесса. По обследованной группе из 10 испытуемых для этого необходимо от 3 до 8 измерений, точечная оценка медианы распределения числа таких измерений равна 6.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 2.2.3.3/2048).

Список литературы

1. Бондаренко В.М., Гауельман В.Е., Чихман В.Н. Изменение контрастных порогов обнаружения узкой полосы в процессе тренировки // Сенсорные системы. – 1999. – Т. 13, № 3. – С. 189–194.
2. Зальцман А.Г. Особенности переработки зрительной информации в правом и левом полушариях головного мозга человека // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 2. – С. 135–148.
3. Принятие решения и «средний член» рефлекса по И. М. Сеченову / Э.А. Костандов, Ю.Л. Арзуманов, Т.Н. Важнова и др. // Физиология человека. – 1979. – Т. 5, № 3. – С. 415–426.
4. Методы и портативная аппаратура для исследования индивидуально-психологических различий человека / Н.М. Пейсахов, А.П. Кашин, Г.Г. Баранов и др.; под ред. В.М. Шадрина. – Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1976. – 238 с.
5. Мещеряков В.А., Казановская И.А. Временные ограничения переработки зрительной информации человеком-оператором // Физиология человека. – 1978. – Т. 4, № 2. – С. 238–244.
6. Приборы и комплексы для психофизиологических исследований. Исследования, разработка, применение / под ред. В.А. Викторова, Е.В. Матвеева. – М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», 2002. – 228 с.
7. Рожнецов В.В., Полевщиков М.М. Способ определения времени обучения оценке времени восприятия зрительной информации: патент РФ № 2405409. 2010. Бюл. № 34.
8. Рожнецов В.В., Полевщиков М.М., Матвеев Р.Ю. Определение оптимальной длительности парных световых импульсов для оценки времени возбуждения нервной системы // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 117–122.
9. Солодовников В.В., Плотников В.Н., Яковлев А.В. Основы теории и элементы систем автоматического регулирования. – М.: Машиностроение, 1985. – 535 с.
10. Туркина Н.Б. Экспоненциальная аппроксимация кривых процесса тренировки зрительного опознания // Физиология человека. – 1979. – Т. 5, № 6. – С. 1038–1045.

Рецензенты:

Апакаев П.А., д.п.н., профессор, профессор кафедры методики начального образования ГОУ ВПО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола;

Комелина В.А., д.п.н., профессор, зав. кафедрой теории и методики технологии и профессионального образования ФГОУ ВПО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола.

Работа поступила в редакцию 14.04.2011.

УДК 581.145.2 + 581.49

**ТРИХОМЫ ПЛОДА ДЁРЕНА БЕЛОГО
(CORNUS ALBA L., CORNACEAE DUMORT.)**¹Созонова Л.И., ²Соломонова Е.В., ³Трусов Н.А.¹ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: sozonovalara@mail.ru;²ГОУ ВПО «Московский государственный университет прикладной биотехнологии»,
Москва, e-mail: solomonova_k@mail.ru;³Учреждение Российской академии наук Главный ботанический сад им. Н.В. Цицина РАН,
Москва, e-mail: n-trusov@mail.ru

Плоды дёрена (*Cornus alba* L., *Cornaceae* Dumort.) – перспективные масличные плоды. Накопление масла в сочной части перикарпия плода дёрена происходит, в том числе, вследствие его фотосинтетической деятельности. На поверхности плода формируются трихомы и устьица. Изучено развитие трихомного и устьичного аппаратов развивающегося и созревающего плода. Прослежены изменения структуры трихом, характера их связи с эпидермальными клетками, отмирание протопластов клеток трихом у развивающегося и созревающего плода дёрена. Установлено, что с развитием устьичного аппарата количество трихом на поверхности плода уменьшается. Очевидно, функции трихом меняются в процессе развития и созревания плода. По мнению авторов, живые трихомы молодого плода обеспечивают транспирацию и поступление в ткани плода воды и водных растворов. Мертвые трихомы созревающего и зрелого плода препятствуют перегреванию его поверхности.

Ключевые слова: плоды дёрена, трихомы, устьица**TRICHOMS OF WHITE DOGWOODS FRUIT
(CORNUS ALBA L., CORNACEAE DUMORT.)****Sozonova L.I., Solomonova E.V., Trusov N.A.**¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: sozonovalara@mail.ru;²Moscow State University of Applied Biotechnology, Moscow, e-mail: solomonova_k@mail.ru;³Main Botanical Garden named after N.V. Tsitsin, Moscow, e-mail: n-trusov@mail.ru

Dogwoods fruits (*Cornus alba* L., *Cornaceae* Dumort.) are promising oily fruits. Oils accumulation in the fleshy part of pericarp of dogwoods fruit occurs as result of its photosynthetic activity, including. Trichomes and stomas are formed on the fruits surface. Development of trichomal and stomatal apparatuses of developing and mature fruit is studied. Structure changes of trichomes, nature of their connection with epidermal cells, extinction of protoplasts of trichomes cells in developing and mature dogwoods fruit are traced. It is established that trichomes quantity on the fruits surface decreases with development of stomatal apparatus. It is obvious that trichomes functions change in the process of fruits development and ripening. According to authors, living trichomes of young fruit ensure transpiration and entering in the fruits cloth of water and aqueous solutions. Dead trichomes of mature and ripe fruit prevent superheating of its surface.

Keywords: white dogwoods fruit, trichoms, stomata

Плоды дёрена белого (*Cornus alba* L., *Cornaceae* Dumort.), далее по тексту именуемого дёреном, – однокосточковые пиренарии [1]. Они накапливают масло в семенах (косточках) и в сочных тканях околоплодника. Содержание сырого жира в абсолютно сухом веществе косточки – 13,9%, сочных частей околоплодника – 32,7%, целого плода – 20,8%. Соответствующие показатели для свежего плода: 10,9; 4,9 и 4,8%. Плоды перспективны для получения масел различного назначения [7].

Накопление масла в сочной части околоплодника – следствие активной фотосинтетической деятельности клеток этой части плода, продуцирующей ассимиляты наряду с листьями [5, 6]. Клетки её содержат хлоропласты, в эпидерме плода обнаруживаются устьица [4, 5].

На поверхности плода дёрена имеются трихомы. Их строение у зрелого плода описано [4]. Однако характеристики трихомного аппарата на протяжении развития плода и его функции не изучены.

Цель нашей работы – исследование строения трихом развивающегося плода дёрена и выяснение их функций.

Материал и методы исследований

Материал исследований – плоды модельного растения дёрена (территория Российского университета дружбы народов, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая). В вегетационный сезон 2010 г. каждую неделю, начиная с цветения и до наступления зрелости плодов, мы проводили полевые наблюдения; собирали образцы цветков и плодов для изучения; осуществляли измерения с помощью штангенциркуля и объектомикрометра; изучали плоды под стереомикроскопом МБС-9; готовили поверхностные срезы плодов и исследовали их под микроскопом Биомед С-2; выполняли фотографии фотокамерой Canon и схематические рисунки.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Проведённые исследования показали следующее.

Цветение модельного растения дёрена продолжалось 10 дней, с 14.05 до 24.05.

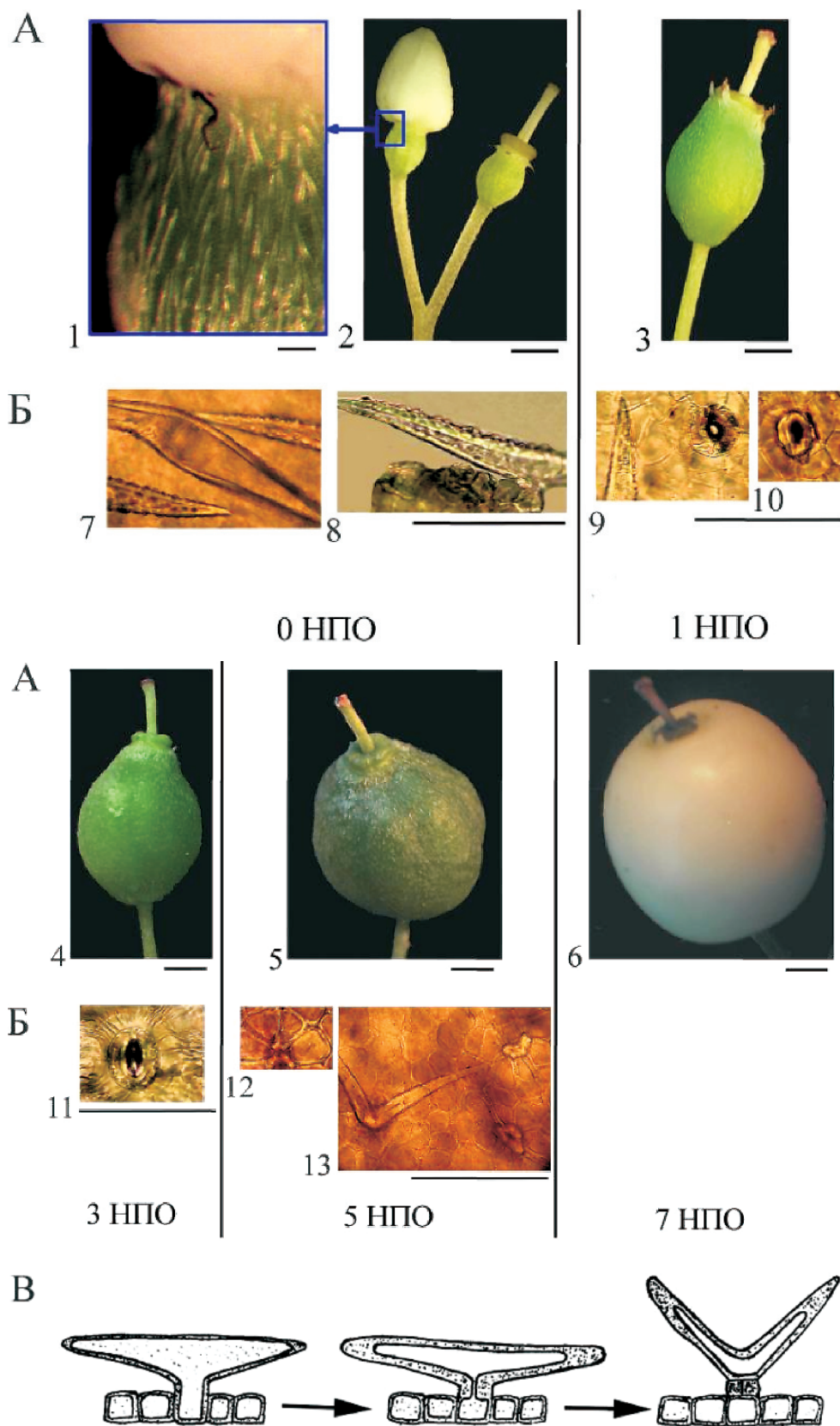


Рис. 1–13. Плод дёрена:
 А – морфогенез; Б – волоски и устьица; В – трансформации волосков в ходе формирования плода (схема). НПО – недели после опыления. Масштабная линейка: 2–6 – 1 мм, 1, 7–13 – 0,1 мм

17.05, в первый срок наблюдений (0 недель после опыления – 0 НПО) (рис. 2) нижняя завязь цветка (бутона) дёрена и цветоножка были покрыты белыми блестящими волосками (рис. 1). При рассмотрении поверхности плода волоски выглядели удлинёнными, ромбическими, двухвершинными и были ориентированы вдоль завязи и цветоножки (рис. 1, 7). При рассмотрении срезов перикарпия выяснено, что волоски представляют собой наружные выросты эпидермальных клеток (рис. 8).

24.05 (1 НПО) (рис. 3). Формирующиеся молодые плоды, как и завязи цветков, были покрыты волосками. Но визуально волосков казалось меньше (опушение было менее густым), поскольку плоды увеличились в размерах по сравнению с завязями, которые рассматривались в предыдущий срок наблюдений. Волоски были более многочисленными у вершины и основания плода. Стенки волосков молодых плодов оказались более толстыми, чем стенки волосков завязей цветков. Это было особенно заметно в вершинах волосков. Волоски в данный срок наблюдений оказались отделёнными от материнских клеток перегородками и поэтому при механическом воздействии легко отрывались от эпидермы (рис. 9). Места бывшего прикрепления оторванных волосков рельефно выделялись на коже. На многих из них были отверстия. Следовательно, перегородки, отделяющие волоски от материнских клеток эпидермы, ещё не стали сплошными. На поверхности плодов обнаруживались редкие устьица (рис. 10).

31.05 (2НПО). Устьица в эпидерме плода встречались чаще, чем в предыдущий срок наблюдений. На срезах перикарпия под его кожицей обнаруживалась сформированная хлоренхима. Хлоропласты в её клетках были относительно крупными, ярко-зелёными.

09.06 (3НПО) (рис. 4). Наряду с наличием на поверхности плода волосков и устьиц появилась складчатость эпидермальной кутикулы (рис. 11).

15.06 (4НПО). В этот срок наблюдений мы обнаружили, что устьиц визуально больше на вершине плода.

21.06 (5НПО) (рис. 5). В средней части плода многие волоски оказались деформированными (рис. 13). Наблюдались многочисленные места бывшего прикрепления волосков, имеющие характерный вид многоугольных бляшек (рис. 12). Всё это свидетельствовало о массовом отпадении волосков. Сохранялась ранее выявленная закономерность в расположении устьиц: их было больше на вершине плода.

28.06 (6НПО) (рис. 6). Началось созревание плодов. Они приобрели белую окраску. Столбики и нектарные диски, сохранявшиеся на вершинах плодов, почернели. Опушение плодов,

Среди публикаций, касающихся трихомного аппарата плодов растений, можно выделить работы о железистых трихомах и о кроющих трихомах. Нередко на поверхности плода имеются оба указанных вида трихом. Авторами обычно обсуждаются особенности локализации трихом на поверхности плода, их строение и, реже, – возможные функции [3, 9, 10, 12, 13].

Как упоминает Е.А. Мирославов (1965) [2], наиболее распространено мнение, что кроющие волоски с отмершим содержимым служат защитой растения и его частей от неблагоприятных внешних условий (интенсивного солнечного света, ветра, насекомых и пр.). Мало известно о роли волосков на ранних стадиях развития органа, когда волоски находятся в состоянии наиболее активной жизнедеятельности. По-видимому, существует тесная физиологическая взаимосвязь трихом с клетками подстилающих тканей. Это позволяет предполагать наличие существенной роли трихом в общем цикле физиологических процессов, протекающих в органах, на которых они располагаются.

Мы полагаем, что волоски, наиболее обильные на завязях и самых молодых плодах дёрена, являющиеся на указанных частях растения живыми, обеспечивают необходимый уровень их транспирации. Устьичный аппарат молодых плодов (1 НПО) только начинает формироваться. В исследованиях З. Штруггера (1953) [8] показано, что неспециализированные жизнедеятельные волоски растений имеют более высокую интенсивность транспирации, чем другие клетки эпидермы. Автор рассматривает жизнедеятельные волоски как образования, способствующие увеличению интенсивности транспирации.

Вместе с тем волоски способствуют поступлению воды и водных растворов в молодые плоды. На такую возможную функцию трихом растений указывает, например, I. Oberth (1925) [11].

С развитием устьиц волоски плода дёрена теряют живое содержимое, отделяются от клеток эпидермы перегородками (рис. В). Затем плод частично очищается от волосков, которые деформируются и опадают. Оставшиеся на зрелом плоде мёртвые трихомы прозрачные, блестящие. По-видимому, они отражают солнечные лучи и препятствуют перегреванию плода.

Выводы

Трихომный аппарат плода дерена на протяжении развития плода претерпевает структурные изменения: трихомы теряют живое содержимое, отделяются от эпидермальных клеток перегородками; часть волосков деформируется и опадает. В ходе жизнедеятельности плода, по-видимому, изменяются и функции трихом: живые волоски молодого плода до формирования его устьиц обеспечивают транспирацию и поступление в ткани плода воды и водных растворов; мертвые трихомы созревающего и зрелого плода препятствуют перегреванию его поверхности.

Список литературы

1. Артюшенко З.Т., Фёдоров Ал.А. Атлас по описательной морфологии высших растений: Плод. – Л.: Изд-во АН СССР, 1986. – 392 с.
2. Мирославов Е.А. Некоторые анатомо-физиологические особенности трихом цветка семейства норичниковых в связи с выполняемыми ими функциями // Морфология цветка и репродуктивный процесс у покрытосеменных растений. – М.-Л.: Изд-во «Наука», 1965. – С. 18–35.
3. Муравник Л.Е. Морфология и ультраструктура трихом перикарпия у видов *Juglans* (Juglandaceae) в связи с синтезом вторичных метаболитов // Ботанический журнал. – 2007. – Т. 92, № 11. – С. 1720–1732.
4. Никитин А.А., Панкова И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. – Л., 1982. – 767 с.
5. Созонова Л.И. Результаты изучения морфолого-анатомической структуры и жировых включений плода дерена (сем. Cornaceae Dumort.) // Биология, селекция и агротехника плодовых и ягодных культур: Сборник научных трудов НСХИ. – Нижний Новгород, 1991. – С. 48–58.
6. Созонова Л.И. Сочные масляные плоды. Закономерности развития и строения в связи с накоплением масла: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1992. – 35 с.
7. Созонова Л.И. Сочные плоды бузины и свидины, накапливающие масло // Биология, селекция и агротехника облепихи: сборник научных трудов ГСХИ. – Горький, 1988. – С. 130–131.
8. Штрютгер З. Практикум по физиологии растительных клеток и тканей. – М.: Изд-во иностр. лит., 1953. – 277 с.
9. Harrison J.E., Beveridge T. Fruit structure of *Hippophae rhamnoides* cv. Indian Summer (sea buckthorn) // Canadian Journal of Botany. – 2002. – Vol. 80, № 4. – P. 399–409.
10. Kuriachen P.M., Dave Y. Structure and development of fruit wall ornamentations in *Pergularia daemia* (Forsk.) Chiov (Asclepiadaceae) // Prok. Indian. Acad. Sci. (Plant Sci.). – 1989. – Vol. 99, № 1. – P. 15–20.
11. Oberth I. Osmotische Untersuchungen an Trichomen // Plant Systematics and Evolution. – 1925. – Vol. 74, № 1–3. – P. 26–39.
12. Souza L.A. de, Iwazaki M.C., Moscheta I.S. Morphology of the pericarp and seed of *Tabebuia chrysotricha* (Mart. ex DC.) Standl. (Bignoniaceae) // Braz. arch. Boil. technol. – 2005. – Vol. 48, № 3. – P. 407–418.
13. Werker E. Trichome diversity and development // Advances in Botanical Research. – 2000. – Vol. 31. – P. 1–35.

Рецензенты:

Бобров А.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник, доцент кафедры биогеографии географического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва;

Блинова И.В., д.б.н., и.о. зав. лабораторией популяционной биологии растений Учреждения Российской академии наук «Полярно-Альпийский ботанический сад-институт им. Н.А. Аврорина КНЦ РАН», г. Апатиты.

Работа поступила в редакцию 23.09.2011.

УДК: 616.5+616.97+616.43+616-008.9+616.39

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИФИКАЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НА МОРФОГЕНЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ

¹Юлдашев Н.М., ¹Нишантаев М.К., ²Сайдалиходжаева О.З., ²Жуманова Н.А.

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт;

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, e-mail: y_nosir@rambler.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния интенсификации свободнорадикального окисления липидов мембран лимфоцитов на их адаптивные возможности. Эксперименты проведены на 193 белых мышах, массой 16–23 г. Степень индукции и ингибирование монооксигеназной системы печени оценивали по длительности гексеналового сна. Гексенал животным вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг массы тела. Показано, что введение интактным животным-реципиентам лимфоцитов, выделенных из животных-доноров с индуцированной бензоналом (вводили перорально в дозе 50 мг/кг массы, в течение 3 дней) и ингибированной CoCl₂ (вводили внутривентриально, в дозе 15 мг/кг однократно) монооксигеназной системой печени, соответственно приводит к индуцированию и ингибированию этой системы у реципиентов. Интенсификация процесса свободнорадикального окисления мембранных липидов этих лимфоцитов, путем добавления прооксиданта Fe²⁺ и инкубации при 37 °С в течение 30 минут, привела к утрате ими возможности адаптивного переноса информации о функциональном состоянии монооксигеназной системы печени. Делается вывод о важности целостности клеточной структуры для проявления морфогенетической функции лимфоцитов.

Ключевые слова: адаптивные лимфоциты, свободнорадикальное окисление липидов, монооксигеназная система, индукция, ингибирование

THE INFLUENCE OF THE INTENSIFICATION OF FREE RADICAL LIPIDIC PEROXIDATION ON MORPHOGENETIC ACTIVITY OF LYMPHOCYTES

¹Yuldashev N.M., ¹Nishantaev M.K., ²Saydalikhodjaeva O.Z., ²Jumanova N.A.

¹Tashkent pediatric medical institute;

²Tashkent medical academy, Tashkent, e-mail: y_nosir@rambler.ru

The aim of the research was the valuation of the influence on intensification of free radical lipidic peroxidation of membrane lymphocytes on their adaptive abilities. The experiments were conducted on 193 white mice, which weighted 16–23g. The induction and inhibition degree of liver monooxygenase system was assessed by the duration of hexenale sleep tests. Hexenale was injected into animals by intraperitoneal way with the dose of 100 mg/kg mass of body. It was shown that injecting lymphocytes, isolated from animal-donors with induced benzonal (injected by mouth with the dose of 50 mg/kg mass, during 3 days) and inhibited CoCl₂ (injected intraperitoneal, with the dose of 15 mg/kg once) liver monooxygenase system, into intact animal-recipients brings to the induction and inhibition of this system in recipients correspondingly. Intensification of the free radical oxidation process of the lipids in lymphocytes membrane, which was isolated from donors, by adding prooxidant Fe²⁺ and induction under 37 °C during 30 minutes, brings to the loss of the capacity to adaptive carrying information about functional condition of liver monooxygenated system. The conclusion is the importance of cell structure continuity for presentation of morphogenetic lymphocyte function.

Keywords: adoptive lymphocyte, free radical lipidic peroxidation, monooxygenase system, induction, inhibition

В последние годы наблюдается появление совершенно новых технологий, которые кардинально меняют наше понимание структуры и функции живой системы. Эти технологии не только пополняют наши знания о живой системе, но и позволяют регулировать ее функционирование, что очень важно с позиций коррекции нарушенных функций. Одними из таких технологий являются клеточные технологии. Под клеточными технологиями в настоящее время понимают применение стволовых клеток для восстановления структурно измененных частей ткани, для замещения некротизированных участков различных тканей нормальными клетками этих же тканей. Однако если учесть, что в основе этих технологий все же лежит использование клеток, то применение других, дифференцирован-

ных клеток для аналогичных целей, или же для моделирования различных состояний и коррекции определенных нарушений также можно отнести к клеточным технологиям.

В этом плане особый интерес представляют адаптированные лимфоциты. В настоящее время показано, что с помощью адаптированных лимфоцитов можно переносить информацию о регенерации, о хроническом токсическом гепатите, нефро-зонефрите, панкреатите, гипертрофии миокарда и почек, остеопетрозе и стрессе [1]. Несмотря на доказанность факта переноса адаптированными лимфоцитами информации о функциональном состоянии одного организма другому, механизмы данного явления все же остаются нераскрытыми. А priori можно предполагать зависимость адаптивной функции лимфоцитов от струк-

турной целостности их мембран. В то же время известно, что активация свободнорадикального процесса в биологических мембранах приводит к нарушению целостности всей клеточной системы [3].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилась оценка влияния интенсификации свободнорадикального окисления липидов лимфоцитов на их адаптивные возможности.

Материал и методы исследования

Исследования были проведены на 193 белых беспородных мышах-самцах, массой 16–23 г.

Критерием, позволяющим оценить степень переноса информации о функциональном состоянии организма с помощью лимфоидных клеток, считали функционально активное и ингибированное состояние монооксигеназной системы (МОС) печени. Для получения функционально активного состояния МОС был введен индуктор – бензонал, а для получения функционально пассивного состояния – ингиби-

тор CoCl_2 . Бензонал вводили мышам в дозе 50 мг/кг массы тела на крахмальном клейстере, перорально в течение 3 дней [5]. CoCl_2 вводили мышам в виде водного раствора в дозе 15 мг/кг массы тела, внутривентриально 1 раз [5].

После моделирования различных функциональных состояний МОС животные забивались под эфирным наркозом. Выделяли общую популяцию лимфоцитов из лимфатических узлов брыжейки, которые в количестве 5 млн на мышь вводились интактным животным. Через день после введения лимфоцитов изучалась длительность гексеналового сна, которая характеризует *in vivo* состояние МОС печени. Гексенал животным вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг массы тела [5].

Для исследования роли целостности мембран адаптированных лимфоцитов в осуществлении переноса информации о функциональном состоянии МОС, у мышей вызвали ее индукцию и ингибирование, после чего животных забивали и выделяли общую популяцию лимфоцитов из лимфатических узлов брыжейки. Схема эксперимента приведена на рис. 1.

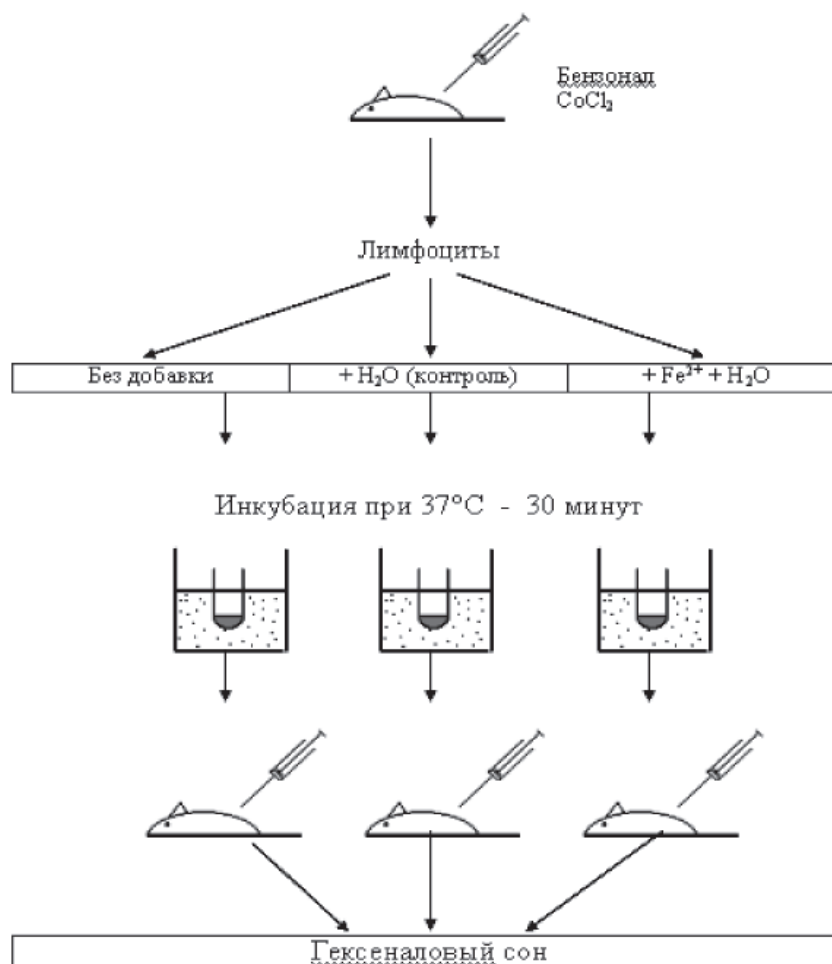


Рис. 1. Схема эксперимента по изменению компонентов мембран лимфоцитов путем активации свободнорадикального окисления липидов

Суспензию лимфоцитов разделяли на 3 части. К первой добавляли 2 мМ Fe^{2+} (прооксидант) в объеме 0,02 мл (опыт), во вторую – дистиллированную воду в том же объеме (контроль), а третью часть оставляли

без изменений (интакт). Первую и вторую пробирку с суспензиями лимфоцитов, инкубировали в водяном термостате в течение 30 минут при 37 °С. После инкубации из всех пробирок брали по 0,2 мл суспензии

для определения содержания продуктов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ). Остальные лимфоциты были введены интактным мышам в количестве 5 млн на мышь. Через день после введения лимфоцитов изучалась длительность гексеналового сна.

Состояние процесса СРОЛ оценивали по содержанию диеновых (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и по индексу окисленности (ИО) липидов. Содержание ДК и ТК в сыворотке крови определяли по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной (1983) [4]. Принцип метода заключается в экстракции ДК и ТК смесью гептан-изопропанола в кислой среде с последующим измерением оптической плотности при длине волны 233 и 278 нм на спектрофотометре (В работе был использован двухволновой спектрофотометр «Hitachi-330», Япония). Содержание ДК и ТК рассчитывали в относительных единицах на мл суспензии (Е/мл) лимфоцитов. Степень ИО липидов определяли по соотношению продуктов, поглощающих УФ-излучение на разной длине волн, т.е. по отношению 232/215 нм, где 215 нм – это максимум поглощения ненасыщенных липидов [2].

Результаты подвергали статистической обработке с применением критерия *t* Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что при введении общей популяции лимфоцитов, выделенных из контрольных мышей (получавшие крахмальный клейстер без индуктора МОС), к интактным животным длительность гексеналового сна равнялась $31,90 \pm 1,19$ мин. При этом мыши без экспериментального вмешательства пребывали в наркотическом сне $30,85 \pm 0,52$ мин. При введении общей популяции лимфоцитов, выделенных из животных с индуцированной МОС к интактным мышам, длительность гексеналового сна равнялась $23,70 \pm 0,59$ мин. Следовательно, при введении интактным животным общей популяции лимфоцитов, выделенной из животных с индуцированной МОС, наблюдается статистически значимое укорочение длительности гексеналового сна на 25,7 и 23,2% по сравнению с контролем и нормой соответственно.

При введении общей популяции лимфоцитов, выделенных из контрольных мышей (получавшие соответствующий объем дистиллированной воды без ингибитора МОС печени), к интактным животным длительность гексеналового сна равнялась $31,00 \pm 0,65$ мин. При введении общей популяции лимфоцитов, выделенных из животных с ингибированной МОС печени к интактным, длительность гексеналового сна равнялась $53,8 \pm 3,0$ мин. Следовательно, при введении интактным животным общей популяции лимфоцитов, выделенной из животных с ингибированной МОС, наблюдается статистически значимое удлинение длительности гексеналового сна на 73,6

и 74,4% по сравнению с контролем и нормой соответственно.

Таким образом, результаты свидетельствуют, что с помощью адаптированных лимфоцитов можно перенести информацию о функциональном (индуцированном или ингибированном) состоянии МОС печени из одного организма в другой. При этом возникает вопрос: влияет ли целостность клеточной мембраны на процесс переноса информации?

Для ответа на этот вопрос, полученную из мышей с индуцированной и ингибированной МОС печени, общую популяцию лимфоцитов разделяли на 3 части. В первую часть добавляли прооксидант (Fe^{2+}), во вторую – соответствующий объем воды (контроль), а третью оставляли без вмешательства (интакт). Через 30 мин инкубации при 37°C в пробах изучали содержание продуктов ПОЛ.

Результаты исследований показали, что в первой части лимфоцитов, выделенной из индуцированной МОС печени, содержание ДК равнялось $0,8 \pm 0,04$ Е/мл, тогда как во второй и третьей частях оно было равно $0,25 \pm 0,02$ и $0,20 \pm 0,01$ Е/мл соответственно (рис. 2,а). При этом содержание ТК в первой части равнялось $0,47 \pm 0,03$ Е/мл, а во второй и третьей – $0,12 \pm 0,002$ и $0,08 \pm 0,001$ Е/мл соответственно. ИО липидов был равен $0,45 \pm 0,03$; $0,24 \pm 0,02$ и $0,22 \pm 0,02$ соответственно в первой, второй и третьей частях суспензии лимфоцитов.

На основании полученных результатов можно констатировать, что в первой части лимфоцитов наблюдается значительное повышение интенсивности процесса СРОЛ, по сравнению со второй и третьей фракциями лимфоцитов.

Далее эти же лимфоциты были введены интактным мышам и через сутки изучали длительность гексеналового сна. Результаты показали, что у мышей, получавших адаптированные лимфоциты, выделенных от животных с индуцированным СРОЛ, длительность гексеналового сна равняется $28 \pm 2,1$ минутам, тогда как у мышей, получивших адаптированные лимфоциты без индукции СРОЛ, он равнялся $20,0 \pm 1,7$ и $19,7 \pm 1,5$ мин (рис. 2,б).

Следовательно, индукция процесса СРОЛ в лимфоцитах приводит к исчезновению способности переноса ими информации о функционально активном состоянии МОС печени из одного организма в другой.

В случае с ингибированной МОС печени первой части лимфоцитов содержание ДК равнялось $0,85 \pm 0,05$ Е/мл, тогда как во второй и третьей частях оно было равно $0,22 \pm 0,02$ и $0,24 \pm 0,02$ Е/мл соответственно (рис. 3,а).

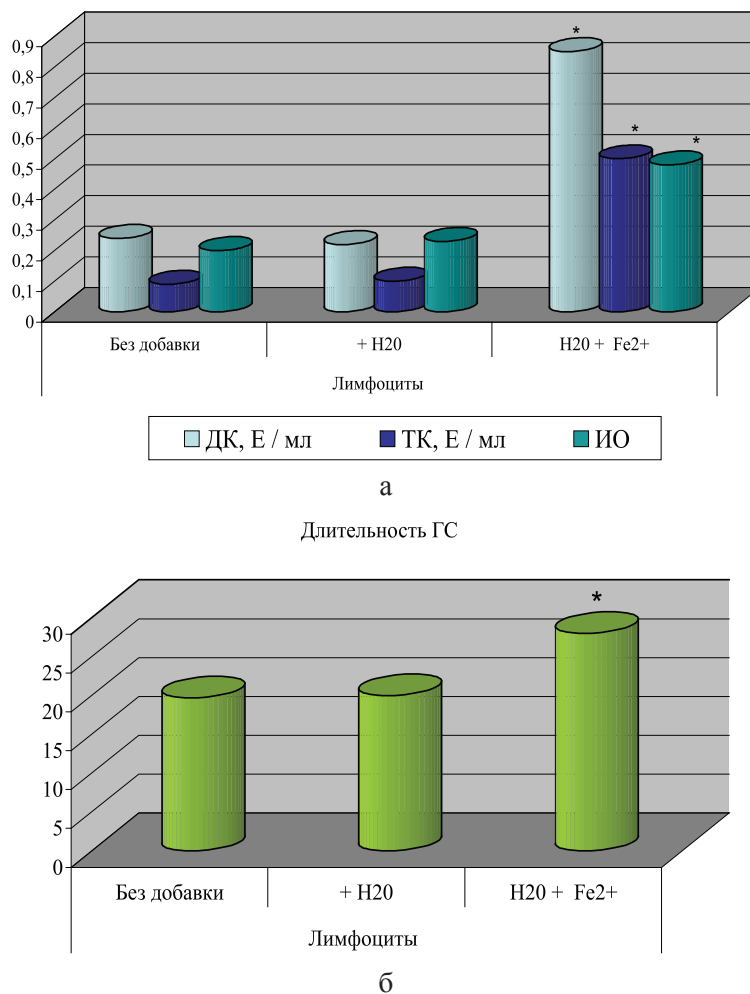


Рис. 2. Влияние интенсификации СРОЛ адаптированных лимфоцитов на процесс переноса информации о функционально активном состоянии МОС печени:
 а – состояние СРОЛ в 3 фракциях лимфоцитов; б – длительность гексеналового сна у мышей при введении 3 фракции лимфоцитов. * – $P < 0,05$ по сравнению со значениями группы без добавки

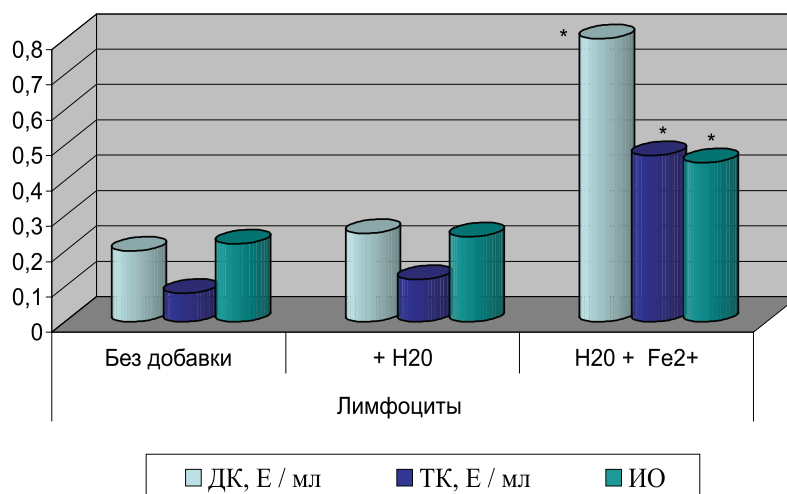
При этом содержание ТК равнялось $0,50 \pm 0,04$ Е/мл, а во второй и третьей части оно было равно $0,10 \pm 0,004$ и $0,09 \pm 0,001$ Е/мл соответственно. ИО липидов был равно $0,48 \pm 0,04$; $0,23 \pm 0,02$ и $0,20 \pm 0,01$ соответственно в первой, второй и третьей частях суспензии лимфоцитов.

Полученные результаты указывают на значительное повышение интенсивности процесса СРОЛ в первой части лимфоцитов по сравнению со второй и третьей фракциями лимфоцитов.

Проведенный через день гексеналовый тест выявил, что у мышей, получавших адаптированные лимфоциты, выделенных от животных с индуцированным СРОЛ, длительность гексеналового сна равнялась $29 \pm 2,5$ мин, тогда как у мышей, получивших адаптированные лимфоциты без индукции СРОЛ, он равнялся $38,8 \pm 2,3$ и $37,7 \pm 2,5$ мин (рис. 3,б). Следовательно, индукция процесса СРОЛ в лимфоцитах

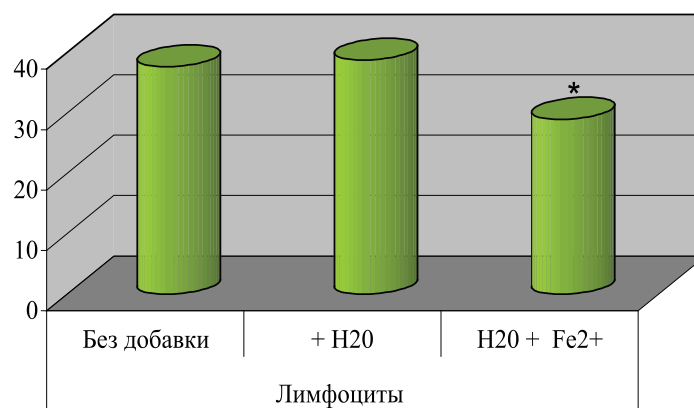
приводит к исчезновению способности переноса ими также информацию о пассивном состоянии МОС печени из одного организма в другой.

Таким образом, полученные результаты показали, что введение интактным животным лимфоцитов, выделенных из животных с индуцированной и ингибированной МОС печени, соответственно приводит к индуцированию и ингибированию этой системы у реципиентов. Интенсификация процесса свободнорадикального окисления липидов в мембране лимфоцитов, выделенных из доноров, приводит к утрате ими возможности переноса информации о функциональном состоянии организма. Это наводит на мысль, что перенос информации о функциональном состоянии одного организма к другому, осуществляется целостной клеткой и, скорее всего, происходит на уровне цитоплазматической пограничной мембраны адаптированного лимфоцита.



а

Длительность ГС



б

Рис. 3. Влияние интенсификации СРОЛ адаптированных лимфоцитов на процесс переноса информации о функционально пассивном состоянии МОС печени

Работа выполнена на основании прикладного научного гранта Республики Узбекистан 31.11 «Создание новых моделей патологических состояний с помощью адаптированных лимфоцитов».

Список литературы

1. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. – М.: Изд. РАМН, 2009. – 108 с.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образоват. журн. – 2000. – № 2. – С. 3–18.

4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

5. Юлдашев Н.М. Взаимосвязь ферментов монооксигеназной системы с развитием некротического процесса в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Ташкент, 1997. – 38 с.

Рецензенты:

Батырбеков А.А., д.м.н., профессор, зам. директора института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент;
Тухтаев К.Р., д.м.н., профессор, профессор кафедры гистологии и медицинской биологии Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент.

Работа поступила в редакцию 25.07.2011.

УДК 502.55

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПОЧВ ОБЪЕКТОВ РАЗМЕЩЕНИЯ ОТХОДОВ**¹Янтурин С.И., ²Прошкина О.Б., ¹Кужина Г.Ш.**¹*Сибайский институт (филиал) Башкирского государственного университета, Сибай, e-mail: ecologiasibgu@mail.ru;*²*ФГБОУ ВПО «Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова», Магнитогорск, e-mail: obproshkina@mail.ru*

Челябинская область занимает лидирующие позиции в РФ по объемам образующихся и накопленных отходов. По количеству образования отходов всех классов опасности г. Магнитогорск занимает 1 место среди областных городов (28,805 млн т), площадь земель города, занятых промышленными отходами составляет 22 %. Нами было проведено биотестирование объекта размещения отходов, в результате эксплуатации шлакоперерабатывающей установки (АМКОВ-2). В снеговом покрове, отобранном в непосредственной близости от установки АМКОВ-2 (200 и 500 м), присутствуют токсические вещества, оказывается острое токсическое действие на тест-объект. При проведении биотестирования водной вытяжки из почвы установлена миграция токсических веществ в почве, поверхностный слой менее токсичен, чем глубинный.

Ключевые слова: объекты размещения отходов, шлаковые отвалы, биотестирование, мониторинг, дафнии, острое токсическое действие, хроническое токсическое действие

ESTIMATION OF SOIL TOXICITY WASTE DISPOSAL FACILITIES**¹Yanturin S.I., ²Proshkina O.B., ¹Kuzhina G.S.**¹*Sibayskiy institute (branch) of the Bashkir state university, Sibay, e-mail: ecologiasibgu@mail.ru;*²*Magnitogorsk state technical university im. Nosova, Magnitogorsk, e-mail: obproshkina@mail.ru*

Chelyabinsk Region is a leader in the Russian Federation on volumes produced and accumulated waste. By the number of waste of all hazard classes, Magnitogorsk has a place among the regional cities (28,805 million tons), land area of the city, occupied by industrial waste is 22 %. We have carried out biological testing of waste disposal facilities, due to the operation slag installation. In the snow cover, sampled in the vicinity of the installation (200 and 500 m) contain toxic substances, is an acute toxic effect on the test object. During the bioassay of the aqueous extract from the soil established migration of toxic substances in the soil, the surface layer is less toxic than deep.

Keywords: waste disposal sites, slag heaps, biological testing, monitoring, Daphnia, acute toxicity, chronic toxicity

Почва, являясь основным накопителем химических веществ техногенной природы и фактором передачи инфекционных и паразитарных заболеваний, может оказывать неблагоприятное влияние на среду обитания и здоровье человека [1].

В г. Магнитогорске и прилегающих к нему районах почва подвергается интенсивному антропогенному воздействию. Основными факторами, вызывающими ее загрязнение, являются промышленные, бытовые и сельскохозяйственные отходы.

Челябинская область занимает лидирующие позиции в РФ по объемам образующихся и накопленных отходов. По данным государственной статистической отчетности, на начало 2010 года на территории Челябинской области накоплено свыше 4,76 млрд т отходов. В среднем ежегодно на территории области образуется около 90 млн т промышленных отходов, из них 46,9 % используются или обезвреживаются собственными силами предприятий или передаются для этих целей в другие организации.

По количеству образования отходов всех классов опасности г. Магнитогорск лидирует среди областных городов (28,805 млн т); в других городах области этот показатель

значительно ниже: Сатка – 20,183 млн т; Коркино – 13,438 млн т; Челябинск – 10,345 млн т. Большую часть образующихся и накопленных отходов составляют отходы черной металлургии в виде шлаков и шламов.

По состоянию на 01.01.2010 года на территории Челябинской области находится 193 объекта размещения отходов производства (включая недействующие), в том числе:

- накопители, шламонакопители (отстойники), шламохранилища – 26 объектов;
- отвалы, золоотвалы, шлакоотвалы, терриконы – 92 объекта;
- полигоны и свалки – 14 объектов;
- навозо- и помехохранилища – 31 объект;
- хвостохранилища – 12 объектов;
- прочие – 18 объектов.

В г. Магнитогорске площадь земель, занятых промышленными отходами, составляет 22 %. На востоке города расположены шламохранилище, отвалы месторождения Малый Куйбас, отвалы Гранитного карьера и Лисьегогорский известняковый карьер; на юге – отстойники правобережных очистных сооружений. В черте города расположено 8 крупных карьеров по добыче рудных, общераспространенных и нерудных полезных ископаемых. Карьер горы Магнитной, нахо-

дающийся в черте города, занимает площадь 1566 га, состоит из 3-х карьеров, самый крупный из которых – Западный, используется в качестве полигона промышленных отходов металлургического комбината, а также других промышленных предприятий. Под шламохранилищами, шлако- и золоотвалами занято 1,9 тыс. га в них накоплено около 162 млн м³ шлаков и шламов, что является источниками вторичного загрязнения атмосферного воздуха и загрязнения почв [2].

В нашей стране сталеплавильные шлаки текущего производства и отвалы перерабатываются по близким схемам. Первичная переработка шлака состоит из операций транспортировки шлака в ковшах от сталеплавильных агрегатов; их кантовки (слива шлака); заливки водой из гидромониторов; отбора электромагнитом скрапа; отгрузки потребителям нефракционированного щебня и отправки шлака на дальнейшую переработку. Вторичная переработка, осуществляемая на специальных установках, предусматривает механическое дробление и измельчение шлака, магнитную сепарацию.

После переработки выделяются магнитные и немагнитные продукты. Недостатками такого способа переработки являются выделения парогазовых сульфидных выбросов при охлаждении твердого и жидкого шлака, а также большие материальные затраты на дробление.

Цель нашей работы оценить влияние техногенного загрязнения, провести биоиндикацию и проанализировать результаты биотестирования объектов размещения отходов, в результате эксплуатации шлакоперерабатывающей установки (АМКМ-2) для обеспечения экологической безопасности экосистем промышленных зон, связанных с деятельностью металлургических предприятий.

Материалы и методы исследования

Нами в работе был рассмотрен шлаковый отвал III очереди, который был сформирован в период с 30-х до 60-х годов 20-го столетия из отходов металлургического производства. В качестве разновидностей выделены маргеновские шлаки, колошниковая пыль и строительный мусор.

В настоящее время шлаковый отвал представляет собой поверхность, сложенную четырьмя террасами (отметки самой высокой – 413–415 м; низкой террасы – 385 м.)

Площадь нарушенных земель на момент его разработки составляет 58,0 га. На сегодняшний день на этой территории расположены установки механической переработки шлаков АМКМ-2 и АМКМ-3.

Токсикологический контроль проводился в аккредитованной лаборатории методом определения показателей смертности и плодовитости ракообразных *Daphnia magna* [3]. Для этого использовались односточные экземпляры лабораторной культуры

Daphnia, которых подсаживали в тестируемую воду (по 10 штук на 100 см³). После экспозиции 96 часовой продолжительности подсчитывалось количество умерших в пробе *Daphnia* и производилась оценка острого и хронического токсического действия исследуемых образцов.

Лабораторные эксперименты были проведены в аккредитованной биологической лаборатории Государственного бюджетного учреждения Управления государственного аналитического контроля Республики Башкортостан.

Отбор проб почвы проводился в соответствии с требованиями, указанными в ГОСТ 17.4.3.01–83, ГОСТ 17.4.4.02–84, ГОСТ 28168–89. Размер пробной площадки составлял 10 на 10 м. Нами для эксперимента были отобраны пробы на расстоянии 200; 500; 1000; 1500 и 2000 м от установки АМКМ-2, на которой осуществляется вторичная переработка шлака. Также были отобраны образцы почвы для приготовления водной вытяжки из нее на расстоянии 200, 500, 1500 м от установки АМКМ-2 и в городской черте (5 км). Причем образцы отбирали с учетом преобладающего направления ветра и в различных слоях по глубине почвы (0–10 и 30–40 см).

Почва отбиралась методом «конверта», образцы почвы ссыпались на полиэтиленовую пленку и тщательно перемешивались, квартовались 3 раза (измельченная почва разравнивалась в виде квадрата, делилась на четыре части, две противоположные части отбрасывались, две оставшиеся перемешивались). После квартования почва разравнивалась, условно делилась на шесть квадратов, из центра которых отбирали примерно одинаковое количество почвы в плотный мешочек, массой около 1 кг.

Отбор проб снега проводился в соответствии с требованиями, указанными в ГОСТ 17.1.5.05–85. Были отобраны пробы снега на расстоянии 200; 500; 1000; 1500 и 2000 м от установки АМКМ-2 по преобладающему направлению ветра.

Результаты исследования и их обсуждение

Метод биотестирования наряду с физико-химическими методами применяется при установлении нормативов допустимых воздействий хозяйственной и иной деятельности и осуществлении государственного экологического мониторинга в районах расположения источников антропогенного воздействия.

Биоиндикационная характеристика зоны влияния объектов размещения отходов изучали по пробам снегового покрова.

Опыт по острой токсичности (выражается в гибели организма за короткий промежуток времени – 96 ч), показал 100% гибель дафний на расстоянии 200; 500 и 2000 м от установки АМКМ-2 по сравнению с контрольными образцами.

Поэтому были проведены эксперименты с разбавлением исходного материала (снега). Разбавление проводилось на 50, 20 и 10% от опытного образца. Результаты описанных выше экспериментальных исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1

Определение острого токсического действия за 96 часов инкубации талой воды

Расстояние от АМКОВ-2	Концентрация	pH	[O ₂], мг/дм ³	Гибель тест-объекта
200 м	100 %	9,86	8,5	100 %
	50 %	8,74	8,3	100 %
	25 %	8,55	8,3	100 %
	10 %	8,51	8,5	0 %
500 м	100 %	9,98	8,2	100 %
	50 %	9,05	8,3	100 %
	25 %	8,72	8,3	100 %
	10 %	8,61	8,2	0 %
1000 м	100 %	10,78	7,7	40 %
	50 %	9,36	8,2	10 %
	25 %	8,93	8,2	0 %
	10 %	8,82	8,6	0 %
1500 м	100 %	9,81	7,9	15 %
	50 %	8,83	8,1	0 %
	25 %	8,59	8,2	0 %
	10 %	8,50	8,3	0 %
2000 м	100 %	10,91	8,0	100 %
	50 %	9,22	8,3	100 %
	25 %	8,94	8,3	100 %
	10 %	8,81	8,3	0 %

Биотестирование проб растаявшего снега выполнено в соответствии с методикой определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости дафний [3].

Условия проведения эксперимента: температура в климатостате 22 °С, в помещении 22 °С, освещенность 800 лк.

Результаты биотестирования свидетельствуют о сильном загрязнении снегового покрова токсическими веществами.

Пробы, отобранные на расстоянии 200, 500 и 2000 м от установки АМКОВ-2, оказывают острое токсическое действие на тест-объект при 100, 50 и 25 %-й концентрации, что свидетельствует о высоком уровне загрязнения. Пробы, отобранные на расстоянии 1000 и 1500 м от установки АМКОВ-2, не оказывают острого токсического действия на дафний. При этом следует отметить, что культивирование дафний на талой воде пробы, отобранной на расстоянии 1000 м от установки АМКОВ-2 даже за короткий период (96 час), свидетельствует о хроническом токсическом действии – гибель дафний составляет 40 %.

Для подтверждения результатов проведенных исследований талой воды территории шлакоустановки в летний период нами были отобраны образцы почвы для приготовления водной вытяжки из неё.

Водную вытяжку из почвы готовили в соотношении 1 часть почвы и 4 части культивационной воды для дафний. Экстракцию проводили в течение 2 часов, затем водная вытяжка отстаивалась и отфильтровывалась.

Исследование водной вытяжки всех проб на низшие ракообразные показало, что острого токсического действия (96 часов инкубирования) на тест-объекты не наблюдается. Поэтому решили продолжить эксперимент и исследовать водную вытяжку из почв на хроническое действие, результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Определение хронического токсического действия водной вытяжки из почв

Номер пробы	Расстояние от АМКОВ-2	Слой почвы	pH	Гибель тест-объекта	Период гибели тест-объекта
1	200 м	0–10 см	8,6	40 %	10 сутки
2		30–40 см	8,9	50 %	6 сутки
3	500 м	0–10 см	8,6	0 %	14 сутки
4		30–40 см	8,3	30 %	8 сутки
5	1500 м	0–10 см	8,1	0 %	14 сутки
6		30–40 см	8,1	25 %	7 сутки
7	5000 м	0–10 см	8,0	0 %	14 сутки
8		30–40 см	8,0	0 %	14 сутки

Хроническое токсическое действие водной вытяжки из почв отслеживалось по изменению гибели особей на протяжении 14 суток. Зафиксирована гибель тест-объекта пробы №1 на 10 сутки (40%); пробы №2 на 6 сутки (50%); пробы №3 на 8 сутки (30 %) и пробы №6 на 7 сутки (25 %).

Не наблюдалась гибель тест-объекта, выращиваемого на водной вытяжке из проб №3; №5; №7 и №8.

В результате проделанных экспериментов выявлены закономерности миграции токсических веществ в почве. Например, пробы №1 и №2, отобранные непосред-

ственно у установки, показывают, что поверхностный слой менее токсичен, чем глубинный. Такие же закономерности и на других расстояниях – пробы №3 и №5 не оказывают хронического действия, а пробы №4 и №6, отобранные на глубине 30–40 см, оказывают хроническое действие на тест-объекты.

Таким образом, в результате экспериментов по биоиндикации установлено влияние территорий районов механической переработки металлургических шлаков, как источника загрязнения окружающей среды.

Выводы

Результаты биотестирования снегового покрова, отобранного в непосредственной близости от установки АМКМ-2 (200 и 500 м), свидетельствуют наличие токсических веществ, оказывается острое токсическое действие на тест-объект.

При проведении биотестирования водной вытяжки из почвы установлена миграция токсических веществ в почве, по-

верхностный слой менее токсичен, чем глубинный.

Список литературы

1. Биондикация загрязнений наземных экосистем / под ред. Р. Шуберба. – М.: Мир, 1988. – 350 с.
2. Комплексный доклад о состоянии окружающей природной среды Челябинской области в 2009 году под общей редакцией Министра радиационной и экологической безопасности Челябинской области А.М. Галичина.
3. Методика определения токсичности воды и водных вытяжек из почв, осадков сточных вод, отходов по смертности и изменению плодовитости дафний. ФР.1.39.2007.03222. – М.: АКВАРОС, 2007.

Рецензенты:

Суяндукоев Я.Т., д.б.н., профессор, директор ГАНУ «Институт региональных исследований», г. Сибай;

Черчинцев В.Д., д.т.н., зав. кафедрой промышленной экологии и БЖД ФГОУ ВПО «Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова», г. Магнитогорск.

Работа поступила в редакцию 26.09.2011.

УДК 615.454.124+615.014.47

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ДЖЕНЕРИКОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НАРУЖНЫХ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

¹Володина Т.А., ¹Жидкова Ю.Ю., ²Майорова А.В.¹ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», Омск;²РУДН, Москва, e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

В статье изложены основные позиции использования фитокомпозиций и препаратов – дженериков в наружных лекарственных формах репаративного действия, а также возможности технологического совершенствования наружных лекарственных форм с использованием систем доставки. Приведенные литературные данные свидетельствуют о целесообразности разработки составов на базе фитокомпонентов, обладающих противовоспалительным, антисептическим, веноотонизирующим действием, а также препарата верапамил, для которого было доказано более раннее структурное созревание рубца в группе пациентов, получавших лечение мазью с верапамилем, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение.

Ключевые слова: фитокомпозиции, дженерик, репарация

POSSIBILITY TO USE PHYTOCOMPOSITIONS AND GENERIC DRUGS FOR THE DEVELOPMENT OF EXTERNAL SOFT MEDICAL FORMS OF REPAIRING ACTIONS

¹Volodina T.A., ¹Zhidkova U.U., ²Majorova A.V.¹The Omsk state medical academy, Omsk;²RUFN, Moscow, e-mail: farmTehOMGMA@yandex.ru

In article the basic positions of use of phytocompositions and generic drugs in external medicinal forms repairing actions, and also possibilities of technological perfection of external medicinal forms with use of systems of deliveries are stated. The cited literary data testifies to expediency of working out of structures on the basis of the phytocomponents possessing anti-inflammatory, antiseptic, venotonic action, and also a preparation verapamil for which earlier structural maturing of a hem in group of the patients receiving treatment by ointment with verapamil, in comparison with the patients receiving traditional treatment has been proved.

Keywords: phytocomposition, generic drugs, reparation

«Общение» нашего организма с окружающей средой осуществляется через кожу. Роговой слой кожи оказывает наиболее значимое влияние на адсорбцию и перенос в кожу различных химических соединений. Толщина рогового слоя составляет всего 15–20 мкм, но именно он лимитирует транспорт биологически активных веществ (БАВ).

Существует ряд путей переноса БАВ через роговой слой: межклеточный транспорт и внутриклеточный транспорт, перенос через волосяные фолликулы и протоки потовых желез.

При обычных условиях количество БАВ, прошедших через фолликулярные каналы и протоки потовых желез, незначительно, поскольку доля фолликулярных каналов составляет всего 0,1%, потовых желез – $10^{-3}\%$ от общей поверхности кожи. Увеличение растворимости БАВ в коже происходит в присутствии низкомолекулярных органических растворителей, таких как пропиленгликоль, этанол, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля или N-метилпирролидон. В настоящее время механизм роста транспорта БАВ в присутствии низкомолекуляр-

ных органических соединений изучен слабо. Можно полагать, что значительную роль играет изменение состава и структуры липидных слоев, а также растворимости БАВ в коже [9].

Для доставки активных веществ к месту, где необходимо их воздействие, существует несколько способов: наружное нанесение препарата, подкожное и внутривенное введение [3]. Наиболее простым и распространенным способом использования дерматологических средств до настоящего времени остается простое нанесение продукта на поверхность кожи. Несмотря на множество достоинств, которыми обладает данный подход, самым главным его недостатком и большой проблемой остается барьерная функция кожи – эпителия, считающегося одним из самых непроницаемых для экзогенных веществ. При этом необходимо помнить, что далеко не всегда активные добавки должны проникать в кожу.

На способность активного вещества проникать в кожу влияют три основных фактора: его подвижность в носителе, его высвобождаемость из носителя и его способность проникать сквозь кожу.

Мишени для большинства «местных» лекарственных препаратов лежат в глубине кожи или под ней. Чаще всего это рецепторы клеточных мембран и нервных окончаний.

Один из подходов создания систем доставки состоит в «упаковывании» молекул активного вещества в сыпучую (твердую) систему-носитель. Микрокапсулы, микро-

и наносферы, нанокристаллы, нанодисперсии – вот лишь несколько возможных вариантов решения данной задачи. Другой подход заключается во включении активных соединений в состав жидких везикулярных носителей – липосомы, множественные эмульсии, микроэмульсии, жидкие кристаллы (ламеллы, кубосомы, гексосомы).

Мишени для наиболее распространенных дерматологически активных ингредиентов [2]

Активность (ожидаемый эффект)	Место действия (мишень)
Окклюзия, прямое увлажнение, УФ-защита Синтез эйкозаноидов, снижение индекса ТЭПВ, эксфолиация, укрепление липидного барьера, антиоксидантная защита и др.	Поверхность кожи Роговой слой
Регуляция и стимуляция пролиферации дифференцировки кератиноцитов, противовоспалительный эффект, антиоксидантная защита, меланогенез и др.	Живые слои эпидермиса
Регуляция и стимуляция синтеза компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, протеогликанов), антиоксидантная защита	Дерма
Антицеллюлитное действие, липолиз	Подкожная жировая клетчатка
Системная токсичность	Кровеносное русло

Разработанные изначально с целью повысить стабильность активного компонента, в настоящее время системы доставки выполняют множество функций, главной из которых стала транспортная, т.е. улучшение проникновения активного компонента в кожу. Помимо транспортной функции, там, где это необходимо, они защищают активный компонент от разложения, обеспечивают контроль высвобождения и локализацию действия [3].

Для того чтобы преодолеть физиологический барьер *stratum corneum*, на практике используются методы физического и химического воздействия. Молекулярные конструкции, используемые в доставке терапевтических молекул, можно условно разделить на несколько классов. Отличительной особенностью таких объектов является их способность к агрегации и самоорганизации. Это свойство активно используется при создании искусственных конструкций, имитирующих реальные биологические структуры [8].

Но помимо таких возможностей технологического совершенствования существуют оптимальные фитокомпозиции, способные обеспечить комплексное фармакотерапевтическое воздействие на организм, на основании выраженного трансдермального эффекта.

К таким фитокомпонентам, достаточно широко используемым в наружных лекарственных формах в виде водных или спирто-водных извлечений, относятся:

- Солодка голая (исходное сырье – корни) – препараты солодки обладают много-

сторонней биологической активностью. Всестороннее изучение отечественного солодкового корня провели профессор И.А. Муравьев, К.З. Закиров, В.И. Литвиненко. В 1964 г. в лаборатории ВИЛАР было доказано противовоспалительное действие препаратов солодки, близкое к эффекту кортизона. В дальнейшем изучен ряд новых производных глицирризиновой кислоты в экспериментах на крысах. Выяснилось, что эти препараты обладают высокой противовоспалительной активностью, не уступающей антифлогистическому действию глюкокортикоидов и бутадиона, а в ряде случаев дают и превосходящий эффект. Препараты глицирризиновой кислоты угнетают как экссудативную, так и пролиферативную фазы воспалительного процесса [5].

- Зверобой продырявленный – препараты зверобоя обладают вяжущими, противовоспалительными, антисептическими и стимулирующими регенерацию тканей свойствами.

- Каштан конский (исходное сырье – семена, кора, листья) – семена каштана конского, содержащие биологически активные вещества различных классов (сапонины, кумарины, флавоноиды), используются для создания эффективных препаратов, которые применяются при нарушениях венозного кровообращения; для снижения проницаемости сосудов, уменьшения периферических отеков, в том числе отеков ног [4].

Экстракты из семян конского каштана (пропиленгликолевые, водно-спиртовые, масляные) применяются в современной косметической промышленности.

• Крапива двудомная известна достаточно широко, хотя в отношении использования в наружных лекарственных формах, ее возможности далеко не исчерпаны. Применяют для лечения кожных заболеваний, сопровождающихся зудом, и используют в составе сложной мази, используемой для лечения ран, инфицированных стафилококком [6].

• Чабрец – также изученное, в основном, растение. Чабрец является одним из издавна известных растений в медицине лекарственных растений. В народной медицине многих стран мира препараты из травы чабреца давно и с успехом применяются для лечения ряда заболеваний. Настои из травы чабреца применяют для заживления ран и язв, при кожных заболеваниях, для полосканий при ангинах и стоматитах, а также для ароматизации ванн.

Чабрец – пищевое растение, что подтверждает его безвредность и возможность использования в профилактических целях.

Таким образом, разработка наружных лекарственных форм на основе такого комбинированного фитосостава может обеспечить современную дерматологию вполне эффективными и надежными репаративными лекарственными средствами.

В настоящее время существует множество групп препаратов для лечения ожоговых ран на основе препаратов-дженериков. Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет дженериков, доля которых, по различным данным, составляет от 78 до 95 % [10]. В связи с этим, расширение спектра действия дженериков является весьма актуальным.

На сегодняшний день уже «стандартом» местного лечения ожоговых ран стало использование повязок с мазями как на водорастворимой, так и жировой основе. Чаще других используются мази «Левомеколь» и «Фурацилиновая». При этом известно, что данные препараты не оказывают существенного влияния на процессы регенерации. Поэтому новые возможности в этом направлении открывают препараты, обладающие ранозаживляющим эффектом [1].

Основной клеткой – мишенью фармакологических методов регуляции процессов заживления является фибробласт. Функциональная активность фибробластов регулируется клетками микроокружения с участием цитокинов и ионизированного Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера. Известна группа лекарственных средств, снижающих концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме активно функционирующих клеток – блокаторы медленных кальциевых кана-

лов (БМКК) или кальциевые антагонисты. Одним из таких препаратов является верапамил. В результате исследований Ковалевского А.А., Федотова В.К., Пилипенко П.Г., Долгих В.Т. (ГОУ ВПО ОмГМА) доказано более раннее структурное созревание рубца в группе пациентов, получавших лечение мазью с верапамилом, по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Созревание рубца проявлялось в более ранней смене продуктивных воспалительных реакций на репаративные процессы в эпидермисе и рубцовой ткани и, как следствие, предотвращением альтерации как в волокнистых, так и в эпителиальных структурах, что выражалось в более ранней структурной организации сосудисто-стромальных взаимоотношений.

Более раннее структурное созревание послеожоговых рубцов у пациентов, получавших фонофорез с мазью, содержащей верапамил, в известной степени зависело от блокатора медленных кальциевых каналов. Как известно, антагонисты кальция, действуя на кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла (в частности, артериол), предотвращают их вазоконстрикцию, индуцированную норадреналином и эндотелином, оказывают сосудорасширяющее действие за счет уменьшения деградации оксида азота и повышения его биодоступности, предотвращают массивное поступление кальция в эндотелиоциты. Избыточное поступление кальция в эндотелиоцит активирует фосфолипазы, усиливает интенсивность процессов липопероксидации, что вызывает дестабилизацию лизосомальных мембран и выход в цитозоль кислых гидролаз, в том числе протеиназ и липаз, усугубляющих повреждение клеточных мембран, способствует аккумуляции тромбоцитов на поврежденных участках эндотелия. Антагонисты кальция, улучшая эндотелийзависимую вазодилатацию, ускоряют процесс регенерации эндотелиальных и других клеток, ограничивают образование свободных радикалов, уменьшают сосудистое воспаление и адгезивные свойства эндотелия, улучшают функциональное состояние эндотелия благодаря их антиоксидантному эффекту [7].

Таким образом, разработка технологии и внедрение репаративного геля с верапамилом в практику лечения ожоговых ран возможны и актуальны.

Предлагаемые нами варианты использования эффективных фитокомпозиций и дженерика верапамила могут способствовать расширению рынка отечественных лекарственных средств и повышению эф-

фективности предотвращения и лечения различных репаративных процессов.

Список литературы

1. Алексеев, А.А. Применение мази «Пантодерм» для лечения ожоговых ран / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, А.Б. Акименко // Комбустиология. – 2007. – № 32. – С. 14–16.
2. Арцт Я. Биодоступность косметических активных ингредиентов – что это значит? // Косметика и медицина. – 2008. – №4. – С. 34–39.
3. Белякова А. Системы доставки в косметике: «кто» они и для чего они нужны // Косметика и медицина. – 2008. – №2. – С. 42–53.
4. Стандартизация густого экстракта каштана конского / Е.Н. Жукович, Л.А. Шарикова, Т.Ф. Прибыткова, С.Ю. Бокарева, Е.К. Слеува // Фармация. – 2005. – №2. – С. 12–14.
5. Зариков П.С., Караткова И.П. Ранозаживляющая активность геля солодки // Фармация. – 2006. – С. 43–45.
6. Киселева Т.Л., Карпеев А.А. Крапива двудомная: возможности медицинского применения // Фарматека. – 2010. – №1. – С. 62–63.
7. Ковалевский А.А. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами / А.А. Кова-

левский, П.Г. Пилипенко, В.Т. Долгих // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №4. – С. 69–75.

8. Полянский А. Через кожу? – Нет проблем! Несколько слов о нанокосметике будущего // Косметика и медицина. – 2008. – №2. – С. 20–23.

9. Хазанчук М.В., Иванова Л.И., Ким В. Пути и механизмы трансдермального транспорта биологически активных веществ: последние данные и новые перспективы // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2005. – №2. – С. 58–61.

10. Юргель Н.В. Анализ состояния фармацевтического рынка России // Ремедиум. – 2009. – №2 – С. 7.

Рецензенты:

Андреева И.Н., д.фарм.н., профессор кафедры УЭФ ФПО ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», г. Пятигорск;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры технологии лекарств ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 15.08.2011.

УДК 613. 731: 615. 214. 24. 03

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА ПОТРЕБИТЕЛЕЙ СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА

Кабакова Т.И., Андреева Н.А., Попова Е.А.*ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава»,
Пятигорск, e-mail: kabtais@mail.ru*

Обоснована необходимость составления социологического портрета потребителя седативных лекарственных препаратов (ЛП) безрецептурного отпуска (БРО) для углубления маркетинговых исследований и совершенствования фармацевтической помощи населению. В аптеках городов Кавказских Минеральных Вод, Ростова-на-Дону, Волгограда проведено анкетирование 220 потребителей седативных ЛП БРО. Анкеты заполнили 21,8% мужчин и 78,2% женщин разных возрастных групп. Установлено, что значительная часть респондентов находится в пенсионном возрасте и вынуждена приобретать седативные ЛП БРО по наиболее низкой цене. Потребители отдают предпочтение ЛП на основе лекарственного растительного сырья и уделяют внимание безопасности (71,0%) и удобству (24,0%) применения конкретного ЛП. Основными мотивационными факторами приобретения седативных ЛП БРО в аптечных организациях для потребителей являются: совет врача в 50,0% случаев, реклама в СМИ – для 25% опрошенных, совет провизора – для 18% респондентов. Выявлены ЛП седативного действия, пользующиеся высоким, средним и низким спросом у населения. Высоким спросом пользуются 12 седативных ЛП БРО или 12,5% от общего количества ЛП такого действия. К ним относятся: Валосердин, Валидол, Корвалол, Ново-Пассит, Персен и др., которые выпускаются в форме таблеток, капель и растворов. Анализ внутриаптечного ассортимента позволил установить, что 80,7% седативных ЛП изготавливается на основе лекарственного растительного сырья. Подготовлены методические рекомендации для аптечных организаций по формированию ассортимента ЛП седативного действия, направленные на повышение качества фармацевтической помощи конечным потребителям.

Ключевые слова: потребители, спрос, седативные лекарственные препараты, безрецептурный отпуск, ассортимент

THE RESULTS OF SOCIOLOGICAL SURVEY OF CONSUMERS OF OTC SEDATIVE MEDICINES

Kabakova T.I., Andreeva N.A., Popova E.A.*Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: kabtais@mail.ru*

The necessity of compiling a sociological portrait of the consumer OTC sedative medicines for the deepening of market research and improvement of pharmaceutical care has been substantiated. The interview of 220 consumers of OTC sedative medicines at chemist shops of cities Caucasian Mineral Waters, Rostov-na-Donu and Volgograd has been completed. The forms were filled by 21,8% men and 78,2% women of different age groups. The considerable part of the respondents was of retirement age and had to buy the OTC sedative medicines at the lowest possible price. Consumers prefer the medicines based on medicinal plants and pay attention to safety (71.0%) and convenience (24,0%) of usage of concrete medicine. The main motivational factors for buying of OTC sedatives medicines in pharmacy organizations for consumers are: medical advice – 50.0%, advertising in the media – for 25% of respondents, the board of the pharmacist – for 18% of respondents. The medicines with sedative effects that use high, medium and low demand from the population has been revealed. High demand had 12 sedatives or 12,5% of the total. These include: Valoserdin, Validol, Corvalol, Novo-Passit, Persen and others, which produced in the form of tablets, drops, and solutions. Analysis of the pharmaceutical assortment revealed that 80,7% of sedative medicines are made on the basis of medicinal plants. Methodological guidelines for pharmaceutical organizations to form a variety of sedative medicines to improve the quality of pharmaceutical care to consumers have been prepared.

Keywords: consumer, demand, sedative medicines, OTC medicines, the range

Модель маркетинга XXI века, по мнению известного маркетинголога Гарри Алдера, – это модель взаимоотношений с клиентом, которая делает его действительно привлекательной фигурой. Модель базируется на концепции Lifetime value – «пожизненной ценности клиента», которая обосновывает стратегию лично ориентированных отношений с клиентами [6].

Нужно отметить, что у современных покупателей фармацевтической продукции отмечается высокая заинтересованность в увеличении собственных валеологических знаний и заботе о здоровье. Они хотят больше знать о своей болезни, о методах профилактики и оздоровления [1, 2, 7].

Для того, чтобы сформировать у пациента (потребителя) чувство ответственности за свое здоровье, повысить его информированность о важности своевременного лечения, недомоганий и профилактических мерах, предупреждающих возникновение или обострения заболеваний, необходимо знать так называемые «портретные» или «профильные» характеристики пациента [3, 4, 5].

В рекомендациях ВОЗ по исследованию потребления лекарственных препаратов обоснована необходимость различной информации, в том числе о пациентах (пол, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, образование, убеждения и представления).

Среди основных направлений маркетинговых исследований потребителей выделяют следующее:

- профиль/портрет потребителя;
- мотивация покупок, система ценностей, намерения потребителей;
- уровень удовлетворения запросов, информированность о фармацевтических товарах, услугах;
- принятие решений о покупке, поведения до и после покупки;
- отношение к определенным аптечным товарам, оценка качества услуг;
- отношение к организации обслуживания и другие.

С целью изучения спроса на седативные лекарственные препараты безрецептурного отпуска было проведено социологическое исследование в форме анкетирования посетителей аптек городов Кавказских Минеральных

Вод (КМВ), Ростова-на-Дону, Волгограда. Разработанная анкета содержала 3 блока вопросов:

1 блок – характеристика респондента (пол, возраст и социальный статус);

2 блок – отношение к своему здоровью и предпочтения при выборе препаратов седативного действия;

3 блок – оценка спроса на седативные лекарственные препараты.

Анкета для заполнения предлагалась посетителям аптечных организаций, приобретающим седативные лекарственные препараты безрецептурного отпуска. Неправильно оформленные или испорченные анкеты для дальнейшего анализа не использовались. Фактически для анализа было отобрано 220 анкет. Возрастной состав посетителей аптечных организаций представлен в табл. 1.

Таблица 1

Возрастной состав посетителей аптечных организаций

Возраст	Мужчины, %			Женщины, %		
	КМВ	Ростов-на-Дону	Волгоград	КМВ	Ростов-на-Дону	Волгоград
До 30 лет	1,2	1,1	1,3	5,8	5,7	5,9
От 31 до 40 лет	4,2	4,4	4,6	15,8	16,1	16,4
От 41 до 50 лет	6,6	6,4	7,2	25,4	23,2	24,8
Старше 51 года	9,2	9,0	10,1	31,8	34,1	29,7
Итого	21,2	20,9	23,2	78,8	79,1	76,8

Как показывают данные табл. 1, среди опрошенных преобладают женщины (от 76,8 до 79,1%). Большая часть респондентов находится в возрасте старше 50 лет – от 39,8 до 43,1%. Эта часть населения наиболее подвержена стрессовым ситуациям, в частности, в связи с выходом на пенсию и изменением материального положения.

Так как возможности приобретения товаров, включая лекарственные препараты зависят от доходов населения, нами в качестве основного критерия потребительского поведения выбран среднестатистический подход.

Потребители фармацевтических товаров имеют разный уровень доходов на одного члена семьи: немногим большим 10% населения имеют низкий доход – до 5000 рублей; от 28% населения в городах Кавказских Минеральных Вод до 48% потребителей в г. Волгограде имеют доход от 5000 до 7000 рублей. Доход, превышающий 20000 рублей имеют менее 10% населения.

Около половины всех опрошенных обращаются в аптеку по мере необходимости, немногим более 27% респондентов нуждаются в лекарственных препаратах постоянно и вынуждены посещать аптеки 2 и более раз в месяц. Выявлено, что большая часть

населения вынуждена приобретать лекарственные препараты по низкой цене и не может заранее предупредить заболевание, воспользовавшись витаминными препаратами, биологически активными добавками к пище, применение которых направлено на предупреждение заболевания и стимуляцию организма.

В составе респондентов присутствовали все слои населения: рабочие, служащие, пенсионеры, временно не работающие, прочие (рис. 1).



Рис. 1. Социальный статус посетителей аптечных организаций, %

Среди респондентов больше всего служащих – 34,8% и пенсионеров – 24,3%. Категория служащих в основном представлена женщинами старше 40 лет, относящимися к наиболее трудоспособной части населения и отдающими предпочтение галеновым препаратам отечественного производства. Это, несомненно, повышает продажи в аптеках седативных лекарственных препаратов безрецептурного отпуска отечественных фирм-производителей. Следует отметить,

что отношение к своему здоровью у разных возрастных групп населения различно. Наиболее ответственно к своему здоровью среди посетителей аптек относятся люди старшего возраста, то есть посетители старше 40 лет. Это связано с тем, что в этом возрасте стрессовые ситуации переносятся тяжелее, чем в молодом возрасте. Реже всего обращаются в аптеку люди до 30 лет, которые менее всего подвержены стрессовым ситуациям либо проще их переносят (рис. 2).

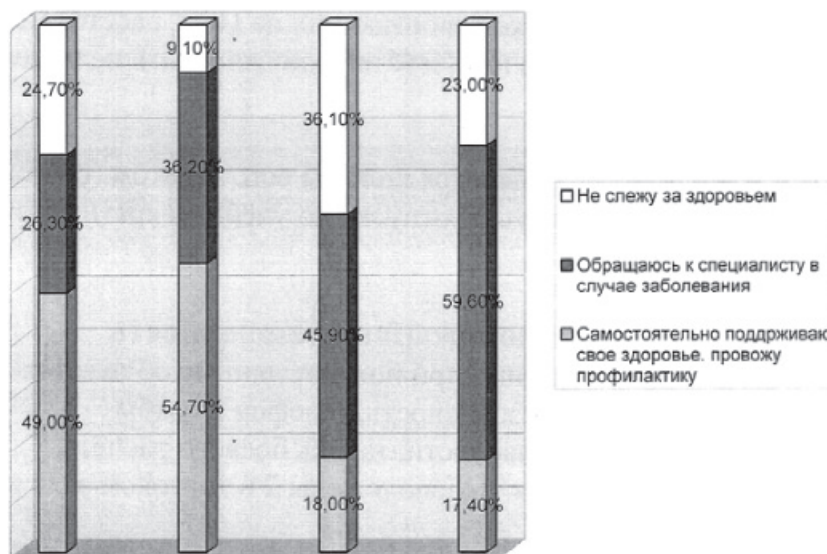


Рис. 2. Отношение посетителей аптек к своему здоровью, %

На приобретение седативных лекарственных препаратов в аптечных организациях розничной торговли влияет множество мотивационных факторов:

- совет врача;
- реклама;
- совет провизора;
- собственный опыт;
- совет знакомых и др.

Чаще всего респонденты приобретают лекарственные препараты по совету врача: от 46,4 до 56,3% в зависимости от возрастной категории. В основном к совету врача при приобретении седативных лекарственных препаратов прибегают граждане в возрасте от 41 года, что составляет 73,4% от всего количества опрошенных. Рекламная деятельность фармацевтических компаний, особенно по телевидению, играет важную роль при выборе лекарственных препаратов и составляет от 22,7 до 26,5% в разных возрастных группах. В основном рекламе подвержены люди старше 50 лет (26,4%) и граждане до 30 лет (24,7%). Совет фармацевтического работника находится на третьем месте среди мотивационных факторов.

В основном за советом к провизору обращаются граждане в возрасте от 31 до

40 лет (21,3%), то есть та часть населения, у которой в связи с работой недостаточно времени на посещение врача. Эта же часть опрошенных респондентов, чаще остальных возрастных групп граждан, при выборе лекарственного препарата опирается на свой собственный опыт лечения заболевания. Больше всего при приобретении фармацевтической продукции пользуются советом знакомых лица старшей возрастной категории (12,6%).

Необходимо отметить, что седативным действием обладают как лекарственные, так и гомеопатические препараты. Наибольшее предпочтение гомеопатическим препаратам отдают респонденты в возрасте от 41 до 50 лет (26,4%), и менее всего доверяют этой группе товара лица старше 51 года (16,8%). Лидирующее место во всех возрастных категориях принадлежит лекарственным препаратам (от 73,6 до 83,2%).

Опрос респондентов показал, что основными потребительскими свойствами, влияющими на потребление седативных лекарственных препаратов безрецептурного отпуска, являются безопасность потребления препарата: от 48,7%, респондентов в возрасте до 30 лет; до 87,4% лиц от 41 до

50 лет, 76,8% лиц в возрасте старше 50 лет также беспокоятся о безопасности лекарственных препаратов. Это связано с тем, что данные группы потребителей наиболее серьезно подходят к своему вопросу о здоровье. Престижность товара наиболее важна для респондентов до 30 лет (57,3%).

Лица старшего возраста, наряду с безопасностью лекарственного препарата, уделяют большое внимание удобству его потребления (27,7–31,3%).

На выбор лекарственного препарата также влияют эстетические свойства, так как большинству потребителей присуще стремление к красоте, гармонии. Эстетическим свойствам при выборе лекарственных препаратов отдают предпочтения лица до 30 лет.

По результатам проведенного анализа нами был составлен социологический портрет потребителя седативных лекарственных препаратов безрецептурного отпуска (рис. 3).

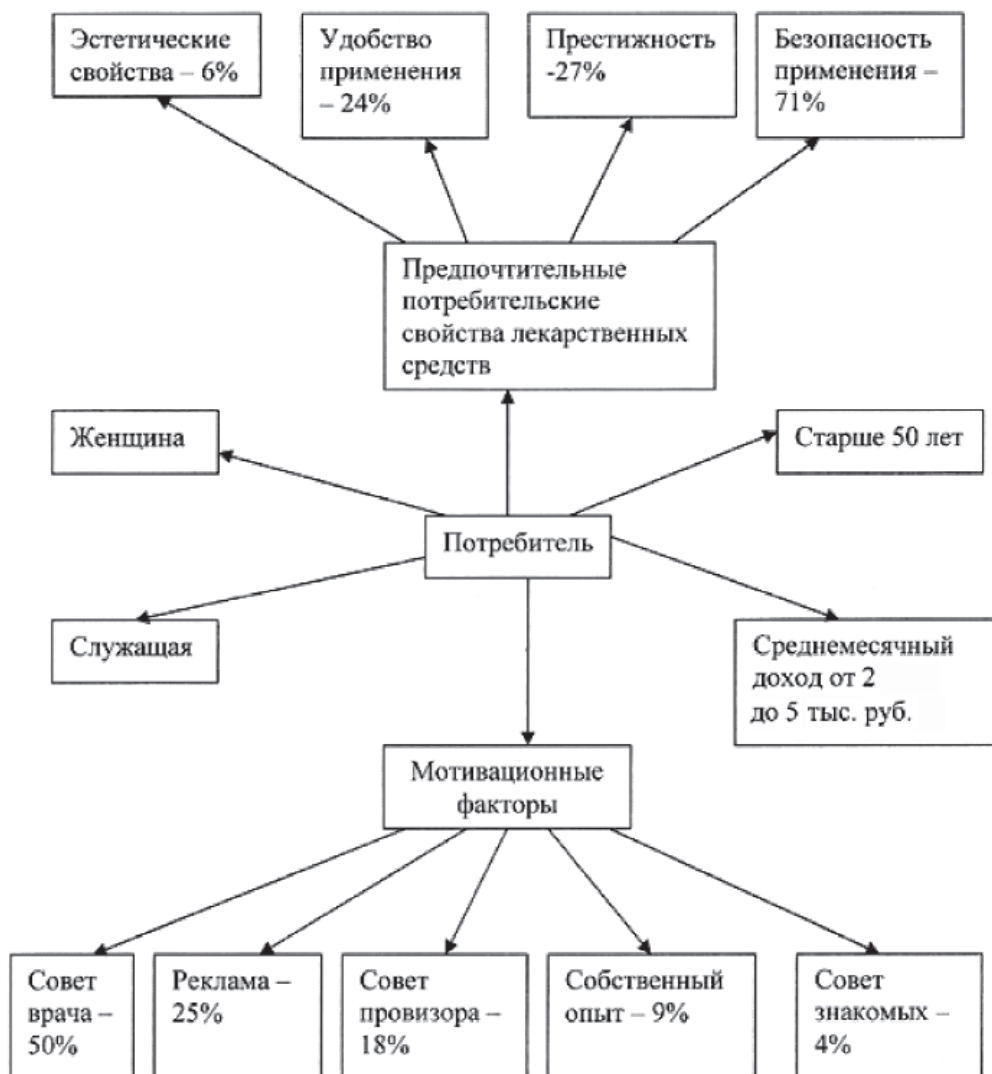


Рис. 3. Социологический портрет потребителя седативных лекарственных препаратов безрецептурного отпуска

Для изучения спроса на лекарственные препараты седативного действия в безрецептурном отпуске аптечных организаций респондентам было предложено указать вид спроса на каждое наименование тор-

говой группы: высокий (5 баллов), средний (3 балла) и низкий (1 балл). В качестве обобщенной оценки при изучении спроса, был определен коэффициент весомости каждого препарата [2].

Определение коэффициента весомости проводилось по формуле:

$$\mu_i = \frac{\sum_{j=1}^N ia_j}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N a_{ji}},$$

где μ_i – коэффициент весомости препарата; a_{ji} – оценка спроса, присвоенная j -м носителем i -му лекарственному препарату.

Максимальное значение $\mu_i = 1$, чем больше значение μ_i , тем более высоким спросом пользуется лекарственный препарат.

Как показывают данные анализа, коэффициент весомости отдельных лекарственных препаратов, обладающих седативным действием, различен, на основании этого можно выделить группы препаратов, пользующихся высоким, средним и низким спросом у населения (табл. 2).

Таблица 2

Спрос населения на безрецептурные лекарственные препараты седативного действия

Лекарственные препараты, пользующиеся спросом		
высоким	средним	низким
Валерианы настойка	Валерианы корневища с корнями	Адонис-бром, табл.
Валерианы экстракт, табл.	Валокордин, капли	Бромкамфара, табл.
Валосердин, капли	Корвалол, табл.	Вернисон, гран.
Валеодикрамен, капли	Валокормид, настойка	Валерианахель, табл.
Валидол, табл.	Ландышево-валериановые, капли	Доппельгерц Виталотоник, раствор
Корвалол, капли	Ландышево-пустырниковые, капли	Доппельгерц Женьшень Актив, раствор
Ново-Пассит, раствор	Пустырника экстракт, табл.	Доппельгерц Мелиса, раствор
Ново-Пассит, табл.	Персен-форте, капс.	Доппельгерц Энерготоник, раствор
Персен, табл.	Мяты перечной настойка	Калия бромид
Пиона, настойка	Морфей, капли	Зеленина, капли
Пустырника настойка	Успокой, гранулы	Эдас-Ш, капли
Пустырника трава	Успокоительный сбор №2	Натрия бромид, раствор
	Успокоительный сбор №3	Нервохель, табл.
	Корвалдин, капли	Нотта, капли
	Баю-бай, капли	Нервофлукс, пор.
	Бромизовал, табл.	Инсомния, табл.
	Ландышево-валериановые капли с адонизидом и натрия бромидом	Валоседан, раствор
	Оригинальный бальзам Биттнера	Шалун, гран.
		Беллоид, драже
		Белласпон, табл.
		Беллатаминал, табл.
		Кармолис, капли
		Зайчонок, капли
		Стресс-минус, табл.
		Триосон, табл.
		Успокаивающие таблетки

Седативные лекарственные препараты безрецептурного отпуска, пользующиеся высоким спросом, составили 12 наименований, что составляет 12,5 % от общего количества; коэффициент весомости этой группы лекарственных препаратов находится в пределах 0,053–0,895.

Анализ внутриаптечного ассортимента позволил определить, что большую часть составляют лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья.

В первой группе лекарственные препараты растительного происхождения составляют 91,6 % (11 наименований), 15 % (9 наименований) отечественного производства.

Во вторую группу седативных лекарственных препаратов, пользующихся средним спросом, отнесены 18 наименований, это 18,8 %. Рассчитанные коэффициенты весомости находятся в пределах 0,053–0,684. Из них 16 растительного происхождения (88,9 %); при этом, 77,8 % (14 наименований) производится российской промышленностью.

Третья группа лекарственных препаратов, пользующихся низким спросом, включает 26 наименований – 27,1%; их коэффициенты весомости находятся в пределах 0,053–0,684. В этой группе 61,5% (16 наименований) являются лекарственными препаратами растительного происхождения, а 53,8% производятся отечественной промышленностью.

В результате анализа полученных анкет была выделена группа лекарственных препаратов (40 наименований – 41,6%), не пользующихся спросом из-за ограниченного потребления в аптечных организациях, а также из-за их высокой стоимости.

Из проведенного анализа следует, что потребители отдают предпочтение седативным лекарственным препаратам растительного происхождения, выпускаемым отечественной промышленностью.

По результатам проведенного исследования, подготовлены методические рекомендации для аптечных организаций по формированию ассортимента лекарственных препаратов седативного действия.

Список литературы

1. Безрецептурный отпуск лекарственных средств в системе самопомощи и самопрофилактики / Л.В. Мошкова [и др.]. – М.: МЦРЭФ, 2001. – 314 с.

2. Дремова Н.Б. Маркетинг в аптеке: шаг за шагом. Практическое руководство. – М.: МЦФЭР, 2008. – 198 с.

3. Мнушко З.И. Оценка отношения потребителей к седативным лекарственным средствам растительного происхождения // Провизор. – 2005. – №23. – С. 14–16.

4. Морохина С.А. Изучение седативного эффекта успокоительных сборов / С.А. Морохина, Р.Н. Аляутдин, А.А. Сорокина // Фармация. – 2010. – №6. – С. 39–41.

5. Недоговорова, К.В. Снотворные и седативные лекарственные препараты. Мониторинг аптечных продаж // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009. – №10. – С. 12–13.

6. Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда, практика / М.С. Смит [и др.]. – М.: Литерра, 2005. – 383 с.

7. Федина Е.А. Путеводитель для фармацевтических работников по лекарственным препаратам фирмы «Хеель»: в помощь специалистам системы безрецептурного отпуска лекарств. – М.: Арнебия, 2004. – 136 с.

Рецензенты:

Бат Н.М., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических наук ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Краснодар;

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 05.08.2011.

УДК 615.454.811.014.015

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗРАБОТАННОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЛАСТЫРЯ С ТАУРИНОМ IN VITRO И ИК-СПЕКТРОСКОПИЯ

¹Огай М.А., ²Степанова Э.Ф., ¹Великанова Н.А.¹ГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж;²ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск,
e-mail: marinfarm@yandex.ru

Была разработана трансдермальная терапевтическая система с таурином для коррекции метаболического синдрома. Проведено биофармацевтическое изучение процесса высвобождения таурина из рассматриваемых композиций вспомогательных веществ. Оработана методика диализа действующего вещества из трансдермальной терапевтической системы через мембрану (модель биологической мембраны, заменяющей «переживающую» кожу животных). Для подтверждения содержания таурина в трансдермальной терапевтической системе использовали инфракрасную спектроскопию на оборудовании Vertex 70, непосредственно в разработанной лекарственной форме. Использование данного оборудования позволило избежать операций, связанных с диализом таурина из лекарственной формы и формирования диска с калия бромидом.

Ключевые слова: таурин, трансдермальная терапевтическая система, диализ через мембрану

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES DEVELOPED THROUGH A SKIN THE PLASTER WITH TAURINE IN VITRO AND IK-SPECTROSCOPY

¹Ogaj M.A., ²Stepanova E.F., ¹Velikanova N.A.¹The Voronezh state university, Voronezh;²Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: marinfarm@yandex.ru

The transdermal skin therapeutic system with taurine has been developed for correction of a metabolic syndrome. Biopharmaceutical studying of process of liberation taurine from considered compositions of auxiliary substances is spent. The technique of a dialysis of operating substance from the transdermal skin therapeutic system through a membrane (model of the biological membrane replacing «worrying» skin of animals) is fulfilled. For maintenance acknowledgement taurine in transdermal skin to therapeutic system used infra-red spectroscopy on equipment Vertex 70, it is direct in the developed medicinal form. Use of the given equipment has allowed to avoid the operations connected with a dialysis taurine from the medicinal form and formation of a disk from potassium by bromide.

Keywords: taurine, transdermal skin therapeutic system, a dialysis through a membrane

Трансдермальные терапевтические системы – лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки лекарственного вещества в системный кровоток через неповрежденную кожу. Она гарантирует поддержание постоянной концентрации активного вещества в плазме крови на определенном уровне в течение длительного времени за счёт контролируемой скорости его высвобождения, что очень важно при терапии хронических заболеваний, в частности таких, как сахарный диабет и его следствие – метаболический синдром [5, 6]. Важной фармакологической активностью при названных патологиях обладает таурин. При длительном применении малых доз таурина он оказывает гипогликемическое, гиполипидемическое, антиоксидантное, гепатопротекторное действие. Проанализировав все вышеизложенное, интересным и перспективным, с нашей точки зрения, казалось включение таурина в состав трансдермального пластыря, как новой перспективной лекарственной формы, обладающей активностью, связанной со всеми перечисленными выше эффектами.

В отечественной фармакопее отсутствуют как общая, так и частные статьи на ТТС, в связи с чем возникают проблемы в разработке и исследованиях этой лекарственной формы, так как нет четких нормативов и указаний [7]. В современных исследованиях часто предлагают осуществлять биофармацевтическое изучение высвобождения действующего вещества методом диализа через полупроницаемую мембрану. Этим методом пользовались и в данных исследованиях.

В качестве основных исследуемых параметров нами были выбраны количество высвободившегося (мкг/см²), скорость трансдермальной подачи за определенный промежуток времени (мкг/ч·см²), степень высвобождения (%) и коэффициент использования (%) таурина из матрицы. Для этого был использован диализ через мембрану [3], модифицированный [2].

Материал и методы исследования

На адгезионный слой модельной матрицы (площадь 25 см² (5×5 см)), наклеивали образец модели биологической мембраны, заменяющей «переживающую» кожу животных. Ламинат модельной матрицы с мембраной закрепляли в держателе и погружали в

химический стакан с 50 мл воды очищенной. Перемешивание вели на магнитной мешалке при скорости перемешивания приемного раствора 80 ± 1 об./мин. В ходе эксперимента система термостатировалась при температуре 37 ± 1 °С. Через заданные промежутки времени из стакана отбирали пробы в количестве 1 мл, восполняя объем водой очищенной. В отобранной пробе определяли содержание таурина методом титриметрии.

Для подтверждения содержания таурина в разработанном ТТС использовали инфракрасную спектроскопию (ИК) на оборудовании Vertex 70, непосредственно в разработанной лекарственной форме. Использование данного оборудования позволило избежать операций, связанных с диализом таурина из лекарственной формы и формирования диска с калия бромидом.

Результаты исследования и их обсуждение

Отобранную пробу помещали в колбу на 50 мл, добавляли 5 мл воды очищенной, 5 мл формальдегида, 3 капли раствора фенолфталеина и титровали 0,01 М раствором гидроксида натрия ($K = 1$) до появления розового окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт (ТТС без таурина). 1 мл 0,01 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001251 г таурина.

Скорость трансдермальной подачи таурина за определенный промежуток време-

ни через модель биологической мембраны определяли по формуле (1) [1]:

$$V = \frac{Q}{t \cdot S}, \quad (1)$$

где V – скорость высвобождения таурина через мембрану за определенный промежуток времени, мкг/ч·см²; Q – количество таурина, проникшее через мембрану за определенный промежуток времени, мкг; t – изучаемый промежуток времени, ч; S – площадь мембраны (пластыря), см².

Для вычисления скорости трансдермальной подачи таурина из исследуемых матриц через модельную мембрану нами строились кривые зависимости количества высвободившегося лекарственного вещества (мг/см²) от времени (ч). Скорость подачи таурина из матрицы определяли как тангенс угла наклона стационарного участка прямой [4]. Коэффициент использования действующего вещества определяли как количество содержащегося в матрице таурина, высвобождающегося с постоянной скоростью.

Количество высвободившегося (мг/см²) и скорость высвобождения (мг/ч·см²) таурина из матрицы приведены в таблице.

Количество высвободившегося (мг/см²) и скорость высвобождения (мг/ч·см²) таурина из матрицы

№ п/п	Параметры	Значение показателей через интервалы (ч) измерения концентрации таурина										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Матрица	Количество таурина, вышедшего из матрицы через 1 см ² поверхности мембраны, мг/см ²	---	0,85	1,80	2,77	4,11	5,63	7,34	8,03	8,71	9,40	10,09
		11	12	13	14	15	16	24	42	44	46	48
		10,78	11,47	12,16	12,84	13,53	14,22	19,73	32,13	33,51	34,88	34,91
	Скорость, мг/ч·см ²	Значение показателей через интервалы (ч) измерения концентрации таурина										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		---	0,85	0,95	0,97	1,34	1,52	1,71	0,69	0,69	0,69	0,69
		11	12	13	14	15	16	24	42	44	46	48
		0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69	0,01

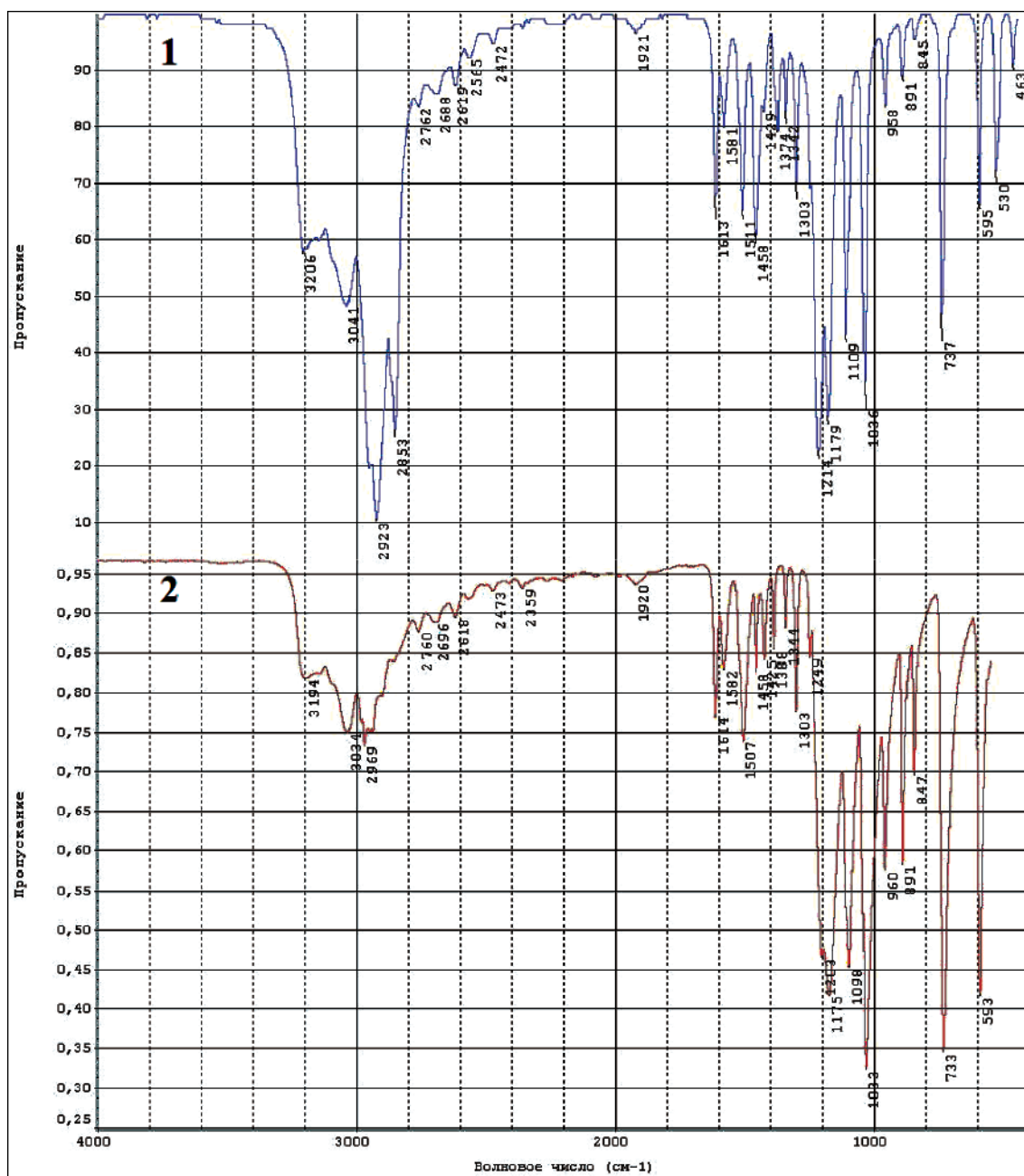
Примечание – $\Delta\bar{X} = \pm 0,004$.

Скорость трансдермальной подачи таурина из матрицы составила $0,689 \pm 0,004$ мг/см²·ч. Степень высвобождения таурина к 48 часу из матрицы 87,2 % при коэффициенте использования 67,1.

При ИК-спектроскопии при сравнении таурина субстанции и ТТС с таурином, обнаружены характерные полосы поглощения: 3331–3194, 1216–1203 и 1098–1087; 847–839 и 803–733; 2973–2969, 1458–

1444 cm^{-1} , что соответствует, по литературным данным, аминогруппе (3700–3100; 1220–1020); сульфогруппе (870–690); алифатическим углеводородам (2975–2860;

1470–1430) соответственно. Вышеизложенное позволило идентифицировать содержание таурина в TTC, что наглядно показано на рисунке.



ИК-спектр таурина субстанции (1) и таурина в TTC (2)

Заключение

Таким образом, в результате биофармацевтических исследований трансдермальной терапевтической системы с таурином была отработана методика диализа

действующего вещества из лекарственной формы через мембрану. Для разработанного состава была использована методика качественного анализа методом ИК – спектроскопии.

Список литературы

1. Влияние усилителей проницаемости кожи на трансдермальное введение феназепамa *in vitro* / И.А. Кравченко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 7. – С. 31–35.
2. Пат. 1459215 Российская Федерация, МКИ C08 L39 / 06, A61 K31 / 79 Состав полимерной диффузионной матрицы для трансдермального введения лекарственных веществ / Васильев А.Е [и др.] (РФ). – № 4189829/05; заявл. 20.12.86; опубл. 20.11.95, Бюл. № 52. – 18 с.
3. Биофармацевтические основы технологии лекарств и их использование в деятельности аптечных учреждений. – Пятигорск, 1988. – 41с.
4. Кинетика подачи пропранолола из трансдермальных терапевтических систем «Проперкутен» *in vitro* / Л.Б. Малхазов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – Т. 27, № 10. – С. 28–32.
5. Васильев А.Е. Лекарственные формы нового поколения – системы доставки лекарственных веществ // Новая аптека. – 2002. – № 7. – С. 67–70.

6. Васильев А.Е. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев, И.И. Краснюк, В.Н. Тохмахчи // Хим.-фарм. ж. – 2001. – Т. 35, №11. – С. 29–42.

7. Лосенкова С.О. Трансдермальные терапевтические системы (обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №6. – С. 54–57.

Рецензенты:

Резников К.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Нифталиев С.И., д.х.н., профессор, зав. кафедрой неорганической химии и химической технологии ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия» Федерального агентства по образованию, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 29.08.2011.

УДК 615.326:549.456.1:54-142

ИЗУЧЕНИЕ ВЯЗКОСТНЫХ СВОЙСТВ УПРУГОВЯЗКОПЛАСТИЧНЫХ ГОМОГЕННЫХ СИСТЕМ С ПРИРОДНЫМ МИНЕРАЛОМ БИШОФИТОМ¹Сысеев Б.Б., ²Степанова Э.Ф.¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград;²ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
Пятигорск e-mail: bsb500@yandex.ru

Проведены исследования по изучению влияния бишофита на реологические и тиксотропные свойства мазевых композиций. Оценено влияние бишофита в зависимости от его концентрации на структурные свойства композиций. Установлены показатели динамического предела текучести для изучаемых композиций. Изучаемые составы имеют неньютоновский тип течения с обозначенным пределом текучести и относятся к промежуточному типу жидкости, что позволяет им восстанавливаться до исходного состояния. Установлено, что повышение концентрации бишофита в мазях вызывает изменение тиксотропных свойств в зависимости от типа основы. При этом процесс восстановления структуры является обратимым, что позволяет рекомендовать технологические критерии производства мазей с бишофитом.

Ключевые слова: бишофит, мягкие лекарственные формы, предел текучести, вязкость

STUDYING VISCOSITY PROPERTIES OF ELASTIC-IS VISCOUS-PLASTIC HOMOGENEOUS SYSTEMS WITH THE NATURAL MINERAL BISCHOFITE¹Sysuev B.B., ²Stepanova E.F.¹The Volgograd state medical university, Volgograd;²The Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: bsb500@yandex.ru

We have carried out some researches on studying bischofite influence on rheological and thixotropic properties of ointment compositions. The bischofite influence depending on its concentration on structural properties of compositions was estimated. The dynamic limit of fluidity parameters for studied compositions were established. The studied composition are newtonian fluids with certain limit of fluidity. That is to say they are transition type and they are able to restore to initial state. It was established depending on matrix type increasing of bischofite concentration changes ointments' thixotropic properties. At that structure reclamation is invertible/ It allows to recommend usage of technological criteria in bischofite ointments' manufacture.

Keywords: bischofite, soft pharmaceutical forms, limit of fluidity, viscosity

В последнее время отмечается значительный интерес в области медицины и косметики к различным солям. Однако такие соли оказывают отрицательное действие на реологические и биофармацевтические показатели мазей и поэтому данный вопрос остается актуальным. В настоящее время экспериментально определен диапазон основных реологических характеристик (реологические оптимумы консистенции и намазываемости) мазей, и реологические характеристики все чаще используются при разработке новых составов и организации их производства [2]. Мягкие лекарственные средства со стандартными свойствами могут быть получены только при условии применения современной высокотехнологичной технологии, соблюдении правил надлежащей производственной практики, наличия и использования объективных методов определения их основных реологических параметров. Изучение структурно-механических свойств мазей необходимо при разработке и совершенствовании технологических процессов производства, определение оптимальных условий их хранения. Реологические свойства мазей влияют на терапевтические и потребительские показатели, их такие как высвобождаемость

лекарственных веществ, дозируемость и экструзия из туб, удобство и легкость нанесения на кожу [1].

Цель работы – изучение реологических показателей мягких лекарственных форм с целью изучения их свойств при включении раствора бишофита.

Материалы и методы исследования

Сравнительное изучение упруговязкопластичных свойств мазей проводилось на вискозиметре Брукфильда (модель RVDV II+Pro).

Измерения проводили при температуре образца 20 °С. Регистрировали показания – напряжение сдвига, скорость сдвига, вязкость, температура.

Разрушение структуры проводили при максимальной скорости в течение 10 мин, после чего, остановив вращение прибора на 10 мин, регистрировали показания прибора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении. Был установлен определяющий фактор мазей: динамический предел текучести.

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследования влияния бишофита на мазевые основы выбрали образцы модельных смесей которые показали удовлетворительные результаты биофармацевтического исследования. В основном в эту категорию попали основы – производные целлюлозы и

полиэтиленгликолей. Содержание бишофита в модельных смесях составляло 20 и 50 %.

Полученные данные показали, что все изучаемые модельные смеси имеют неньютоновский тип течения жидкости – псевдопластичные жидкости с обозначенным пределом текучести (пластичные жидкости).

При этом также характерно, что вязкость этих жидкостей снижается при возрастании скорости сдвига.

Необходимо отметить, что степень снижения вязкости при возрастании скорости сдвига псевдопластичных жидкостей непостоянна во всем интервале скоростей сдвига для все модельных составов.

При низкой скорости сдвига влияние сдвиговой ориентации очень мало, и все молекулы или частицы в образцах совершают хаотическое броуновское движение. При очень низких скоростях (ниже предела текучести) такие жидкости ведут себя как ньютоновские жидкости, с вязкостью, не зависящей от скорости сдвига, то есть «вязкостью при нулевой скорости сдвига». Когда скорость сдвига превышает предел текучести образцов, происходит дезориентирующее влияние броуновского движения на ориентацию молекул, и вязкость образцов начинает уменьшаться [3].

В нашем случае исследуемые образцы попадают в промежуток между первой ньютоновской областью и второй ньютоновской областью, то есть в область падения вязкости в результате ориентации частиц [4].

Что касается модельной смеси на эмульсионной основе, то здесь наблюдается обратное явление. При повышении скорости сдвига вязкость повышается, то есть наблюдается переход от псевдопластичного к дилатантному типу течения жидкости. По всей видимости, при повышении концентрации бишофита с 20 до 50 % происходит образование компактной структуры, стабилизированной внутри- и межцепными координационными «сшивками», которые существенно изменяют структуру полилиганда.

Другим важным критерием для мягких лекарственных форм является тиксотропия.

Особенно важно это явление при установлении критерия обратимости процесса – возрастания вязкости в период покоя. Это позволяет определить подходящий тип смесителя, двигателя, а также при наличии низкой вязкости (особенно при повышении температуры) обеспечить отличное смешивание с другими компонентами.

Необходимо учитывать, что в процессе восстановления структуры, процессы седиментации и стекания должны быть преобладающими и процесс восстановления структуры должен быть практически мгновенным (применимо к конкретным условиям). Если этого не обеспечить, то процесс

восстановления структуры не сможет обеспечить удовлетворительного качества состава, что приведет к его расслоению или оседанию частиц.

Нами было проведено изучение кривых течения (зависимость напряжения сдвига от скорости сдвига) предложенных модельных смесей.

Полученные данные для мазовой композиции на основе микронизированной соли натрия карбоксиметилцеллюлозы (1), содержащей 20 и 50 % минерала бишофит, свидетельствует о том, что напряжение сдвига на всем участке скорости сдвига возрастает до величин, соответствующих полному разрушению структуры системы. В период убывающего напряжения вязкость этого состава, в 20 и 50 %-й концентрации, вновь постепенно возрастает, однако восстановление исходной структуры запаздывает, причем у 50 %-й композиции структура не восстанавливается до исходной. Этот процесс отражается на графике в виде петли гистерезиса.

Петля гистерезиса, содержащая 20 % бишофита, по площади меньше, чем петля образца, содержащая 50 % бишофита, из чего можно сделать вывод, что увеличение концентрации бишофита в мази на основе микронизированной натриевой соли КМЦ ухудшает ее тиксотропные свойства.

Данные, полученные в результате исследования реологических свойств образца мази на основе редкосшитого геля ПЭГ-1500 (2), содержащего 20 и 50 % минерала бишофит, свидетельствуют о плавающих значениях напряжения сдвига при увеличении скорости сдвига до величин полного разрушения структуры системы. По-видимому, здесь оказывает такое влияние входящий в состав аэросил, который привносит свойства суспензии модельной смеси.

В период убывающего напряжения сдвига вязкость состава, содержащего 20 и 50 % бишофита, вновь постепенно возрастает, однако восстановление исходной структуры запаздывает, причем наблюдается такая же зависимость в виде плавающих значений модельной смеси. При этом полного восстановления структуры не наблюдается.

При реологическом исследовании свойств образца мази, приготовленного с использованием метилцеллюлозы (3), содержащей 20 и 50 % минерала бишофита, установлено плавное возрастание (с содержанием 20 %) напряжения сдвига с увеличением скорости деформации до величин полного разрушения структуры системы и плавающие значения при увеличении концентрации бишофита до 50 %. При этом наиболее полное восстановление структуры происходит у образца с содержанием бишофита 20 %.

Образцы мазовой композиции на смеси ПЭГ 400 и 1500 (4), содержащей 20 и 50% минерала бишофита, характеризуются плавным возрастанием напряжения сдвига с увеличением скорости сдвига до величин полного разрушения структуры системы.

В период убывающего напряжения вязкость мазей постепенно возрастает, структура модельных смесей восстанавливается равномерно в период снижения скорости сдвига. Это позволяет сделать вывод, что данная структура обладает стабильностью во всех интервалах скоростей сдвига. При этом существует прямая зависимость между увеличением концентрации бишофита и величиной площади петли гистерезиса.

Образцы модельных смесей на ПЭГ 400 с добавкой аэросила (5) (с содержанием бишофита 20 и 50%) в период повышения скорости сдвига показали плавное и устойчивое повышение напряжения сдвига, вплоть до величины разрушения системы.

В период убывающего напряжения вязкость также плавно и устойчиво возрастала, образовывая тем самым петлю гистерезиса. Причем площадь петли оказалась меньше при повышении концентрации бишофита до 50%.

Если сравнить данные, полученные при исследовании составов №2 и 4, то видно, что добавка ПЭГ-400 стабилизирует струк-

туру как в плане тиксотропности, так и в плане вязкости.

Образцы модельных смесей на эмульсионной основе (6) (с содержанием 20 и 50% бишофита) показали неудовлетворительные результаты. Площадь образованной ими петли гистерезиса оказалась наиболее объемной, как для 20% бишофита, так и для 50%. При этом структуры восстанавливались медленно, но в то же время состав с содержанием 50% бишофита показал дилатантный тип течения.

Модельная смесь на основе натрий КМЦ (7) (с содержанием бишофита 20 и 50%) показала плавный рост при увеличении скорости сдвига в обоих случаях, причем восстановление структуры происходило практически полностью, при этом вязкость после восстановления структуры практически восстанавливалась до исходной.

Повышение концентрации бишофита в данных смесях не приводит к значительному ухудшению тиксотропных свойств.

Далее мы определили динамический предел текучести, который позволяет зафиксировать процесс начала течения структуры.

За величину динамического предела текучести принималось значение напряжения сдвига, при котором было возможно инструментально зафиксировать факт начала течения образца (таблица).

Значение динамического предела текучести

Номер образца Содержание бишофита	Динамический предел текучести, Па						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
20%	18,65	70,32	189,21	863,7	43,648	35,838	54,512
50%	76,46	34,825	206,12	123,149*	113,14	4,273	89,284

Примечание. * – степень корреляции 0,99 (полиномиальный способ расчета).

Из полученных данных видно, что предел текучести достаточно широко варьируется для исследуемых образцов. Однако, несмотря на широкий разброс, многие модельные смеси укладываются в оптимальный интервал 45–160 Па.

Выводы

Структурно-механические характеристики мазевых композиций являются достаточно важными при выборе состава композиции и его последующего использования. В результате проведенных нами исследований установлен, что модель на ПЭГ-основах имеет неньютоновский тип течения с обозначенным пределом текучести и относится к промежуточному типу (между первой и второй ньютоновской жидкостью). При изучении тиксотропных свойств данного состава было установлено, что образец характеризуется плавным возрастанием напряжения сдвига с увеличением скорости сдвига до полного разрушения системы. При этом данная структура равномерно восстанавливается, что позволяет сделать вы-

вод о стабильности мази во всех интервалах скоростей сдвига.

Динамический предел текучести лежит в середине оптимального интервала (123,14 Па), что позволяет сделать вывод о наличии точки начала текучести мази.

Список литературы

1. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Куличенко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. – 2002. – №2. – С. 24–26.
2. Перцев И.М., Гриценко И.С., Чуешов В.М. Мази в современной фармакотерапии // Фармация. – 2002. – №2. – С. 3–6.
3. Перцов А.В. Методические разработки к практикуму по коллоидной химии / под ред. А.В. Перцова. – 6-е изд. перераб. и доп. – М., 1999. – 378 с.
4. Шрам Г. Основы практической реологии и реометрии: пер. с англ. – М.: КолоС, 2003. – 312 с.

Рецензенты:

Аджиенко В.Л., д.м.н., зам. директора по общим вопросам ГУ «Волгоградский научный центр», г. Волгоград;

Азаров В.Н., д.т.н., профессор, ген. директор ООО «Научно-исследовательский проектный институт Волгогорхимстрой», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.

УДК: 611.018.74-074 (045)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., Понукалин А.Н., Никитина В.В.,
Занкина О.В., Леонова М.Л.***ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: dendurnov@mail.ru*

На основе анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), показана его ведущая роль в процессах регуляции ангиогенеза, изменении баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов гипоксии и «включения» ангиогенеза при различных заболеваниях. Экспрессия ФРЭС имеет место при злокачественных новообразованиях и участвует в биологии опухолеобразующих тканей. Увеличение экспрессии ФРЭС в опухолевой ткани сопровождается подъемом уровня белка в сыворотке крови у больных с раком почки и с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, что может быть рекомендовано в качестве прогностического маркера в выявлении рецидива заболевания.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, злокачественные новообразования, рак почки, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

DIAGNOSTIC VALUE OF STUDY VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN SERUM**Zakharova N.B., Durnov D.A., Mikhailov V.Y., Ponukalin A.N., Nikitina V.V.,
Zankina O.V., Leonova M.L.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: dendurnov@mail.ru*

Based on analysis of domestic and foreign literature on the study of vascular endothelial growth factor (VEGF), shows his leading role in the regulation of angiogenesis, rebalancing of angiogenic and antiangiogenic factors, hypoxia, and «switched on» angiogenesis in different diseases. Expression of VEGF occurs in malignant tumors and is involved in tumor biology-transformed tissue. Increased expression of VEGF in tumor tissue is accompanied by a rise of protein levels in the blood serum of patients with kidney cancer and non-muscle-invasive bladder cancer that can be recommended as a prognostic marker in detecting recurrent disease.

Keywords: vascular endothelial growth factor, angiogenesis, cancer, kidney cancer, non-muscle-invasive bladder cancer

За последние годы в литературе появились многочисленные исследования, посвященные изучению фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) при диагностике различных заболеваний [31, 33, 39]. ФРЭС – димер, гепарин-связывающий белок, с молекулярной массой 34–42 кДа. ФРЭС выделил в 1989 году Наполеон Феррара и в настоящее время установлен ген, отвечающий за синтез данного белка [37, 38]. ФРЭС, взаимодействуя с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецепторы ФРЭС-1 и ФРЭС-2), активирует их и запускает сигнальный каскад процессов, стимулирующих рост и пролиферацию клеток эндотелия [48].

За последние 10 лет начато активное изучение роли ангиогенеза в развитии целого ряда заболеваний. Ангиогенез отнесен к типовым процессам, приводящим к образованию новых кровеносных сосудов от существующей сосудистой сети [42, 44, 47]. Он необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндометрия, созревания в яичнике фолликула и желтого тела, заживления ран, образования коллатеральных сосудов, стимулированных ишемией [24]. Образование

кровеносных сосудов определяется двумя процессами: васкулогенезом и ангиогенезом. Васкулогенез означает дифференцировку ангиобластов (предшественников эндотелиальных клеток) у эмбрионов в кровяных островках, которые после слияния формируют сердечно-сосудистую систему или васкуляризируют эндодермальные органы [25]. Ангиогенез включает в себя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток в первичных васкулярных структурах и способствует васкуляризации эктодермальных и мезенхимных органов, реконструкции капиллярной сети [30]. В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки начинают делиться (скорость удвоения их популяции возрастает почти в 100 раз), образуя эндотелиальную почку, которая прорывает базальную мембрану и внедряется в соединительную ткань. Активацию эндотелиальных клеток обеспечивают факторы роста, которые образуются в самих эндотелиальных клетках, а также компоненты внеклеточного матрикса [40, 44, 48, 49]. Прекращение действия этих факторов возвращает эндотелиальные клетки в состояние покоя [60].

Основным стимулом активации ангиогенеза при физиологических и патоло-

гических состояниях является недостаток кислорода [41, 50]. Известно, что гипоксия способствует накоплению индуцируемых гипоксией факторов – HIF (HIF-1 α и HIF-1 β) [8]. Эти факторы проникают в ядро клетки, связываются с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяют транскрипцию многих генов, в том числе генов фактора роста эндотелия сосудов [17]. В результате возникает увеличение экспрессии проангиогенных факторов, включая ФРЭС и факторы роста фибробластов [52]. Существует ряд клеток, способных повышать уровень ФРЭС «in vitro» во время гипоксии. К ним относятся фибробласты, миоциты гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, пигментный эпителий сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки, а также некоторые опухолевые клетки [64]. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное и происходит «включение ангиогенеза» [66].

В настоящее время выявлены и активаторы, и ингибиторы ангиогенеза, которые прямо или опосредованно активируют и подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток и рост сосудов [68, 70]. Регуляция ангиогенеза представляет собой динамический процесс взаимодействия ингибиторов и активаторов.

Важное значение после «включения ангиогенеза» имеет разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, главным образом, в результате повышения активности матричных металлопротеиназ (ММП) [75].

ММП играют важную роль в процессе ангиогенеза. Они относятся к семейству Zn₂⁺- и Ca₂⁺-зависимых эндопептидаз, участвующих в remodelировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях pH. Свое название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки межклеточного матрикса [75].

Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство и активному протеолизу межклеточного матрикса [52]. В результате происходит организация эндотелиальных клеток в трубочки с просветом и образуется новая капиллярная сеть. Процесс роста капилляров продолжается, пока не будет достигнута достаточная близость с клеткой. Затем ангиогенез вступает в фазу покоя (за исключением ангиогенных циклов в женской репродуктивной системе). Каждое увеличение тканевой массы сопровождается

неоваскуляризацией, что поддерживает адекватную сосудистую плотность [60].

В процессе развития злокачественных новообразований после достижения опухолевого образования диаметра 2–4 мм ее дальнейший рост требует образования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие венулы [41, 42, 43, 44, 45, 46]. При наличии устойчивого баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами опухолевые клетки могут оставаться на длительный промежуток времени в неактивном состоянии. Опухолевый рост начинается в результате преобладания активности факторов ангиогенеза [11, 21, 34]. Формирующаяся в процессе опухолевого роста капиллярная сеть заметно отличается от нормальной по морфологическому строению. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенной стимуляции и измененного экстрацеллюлярного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать [16]. Первоначально сосудистая сеть возникает в прилежащих к опухоли тканях, что впоследствии обеспечивает замещение их клетками опухоли [79].

В серии экспериментальных и клинических исследований установлено, что при активации опухолевого роста усиливается экспрессия ФРЭС и остальных факторов роста (фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- α). Это обеспечивает развитие и формирование сосудистого русла опухоли, что способствует ее метастазированию [32, 53, 57, 62, 78].

В настоящее время начато исследование концентрации факторов роста в сыворотке крови при различных заболеваниях. В последнее десятилетие установлено, что активация ангиогенеза сопровождается целым рядом заболеваний: ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение сосудистого русла и др. [44, 47, 62]. Наибольший интерес представляет оценка количественного содержания основного из них, ФРЭС, в сыворотке крови при злокачественных новообразованиях. Считается, что определение в сыворотке крови ФРЭС у онкологических больных может быть применено для оценки эффективности проводимой терапии, прежде всего таргетной, в динамике лечения, предоставлять прогностическую информацию, в качестве дополнительного исследо-

вания, использованного в дифференциальной диагностике [57, 59, 61].

Так, за последние годы проведен целый ряд исследований по изучению экспрессии ФРЭС в клетках опухолевой ткани и в сыворотке крови у больных раком молочной железы, легкого, простаты, остеосаркомы [6, 7, 14].

Важной ступенью в понимании путей развития рака почки (РП) стало признание ФРЭС как главного регулятора опухолевого ангиогенеза [4]. Опухоли почки неоднородны по своему составу и представлены несколькими видами наследственных форм почечно-клеточных карцином [13, 18, 67]. К ним относятся светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (von Hippel-Lindau syndrome), наследственная папиллярная карцинома почки, хромофобная почечно-клеточная карцинома (Birt-Hogg-Dube syndrome) [58, 73]. В канцерогенезе светлоклеточных карцином наиболее характерным событием является инактивация гена VHL (von Hippel-Lindau syndrome), в результате чего происходит аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих увеличенному ангиогенезу. Белок VHL входит в состав E3-убиквитинлигазы, которая в условиях нормальной оксигенации способствует присоединению убиквитина к транскриптомным факторам (hipoxia-inducible factor – HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) [60, 61]. В условиях гипоксии VHL-комплекс в составе E3-убиквитинлигазы не связывается с транскриптомными факторами. Соответственно факторы HIF-1 α и HIF-1 β накапливаются в клетках. И этот комплекс проникает в ядро, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе гена, ответственного за экспрессию ФРЭС-А и других факторов ангиогенеза. Таким образом, мутация в гене VHL приводит к накоплению факторов, стимулирующих ангиогенез [65, 73, 74].

Известно, что ФРЭС не выявлен в здоровой ткани почки, однако увеличенная экспрессия белка имеет место при всех разновидностях опухолей почек. Плотность микрососудов, совместно с уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, указывают на опухоли больших размеров более 7 см [26, 71].

Установлено, что у больных РП имеет место достоверное увеличение содержания ФРЭС в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами. Уровень ФРЭС сыворотки, полученной из вен почек, пораженных опухолью, достоверно отличался от уровня ФРЭС сыворотки,

полученной из контралатеральных почек. Кроме того, уровень ФРЭС в сыворотке достоверно менялся после нефрэктомии [76]. Уровень ФРЭС в сыворотке был связан с объемом опухоли почки и наличием метастазов. Также установлено, что при уровне сывороточного ФРЭС выше 100 пг/мл чувствительность этого теста при РП составляет 80%, а специфичность – 72,7%, поэтому определение сывороточного ФРЭС может рассматриваться в качестве возможного маркера РП [57]. В ряде исследований показано, что изменение уровня ФРЭС не может быть использовано в качестве независимого прогностического маркера при РП. Также установлено, что определение уровня ФРЭС в сыворотке крови может иметь диагностическое значение при выявлении больных с быстрым прогрессированием заболевания [77]. В работах М.Ф. Трапезниковой, П.В. Глыбина, Н.Е. Кушлинского и др. (2009) отмечено, что в опухолевой ткани при РП имеют место более высокие уровни ФРЭС по сравнению с неизмененной тканью почки. При этом уровень ФРЭС в опухоли достоверно повышался при снижении степени дифференцировки рака и увеличении стадии заболевания [6, 7, 12, 13, 29].

Исследования клинко-диагностического значения изменения уровня ФРЭС в сыворотке крови у больных РП продолжают в связи появлением новых методов таргетной терапии.

В ходе молекулярно-генетических исследований выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, ассоциированные с инактивацией гена VHL, гиперпродукцией HIF или активацией сигнального пути Р3ИК–АКТ–mTOR, которые регулируют процессы неоплазии в опухолевой ткани: ФРЭС, фактор роста тромбоцитов (ТФР), тирозинкиназные рецепторы к ростовым факторам (ФРЭСР, ТФПР), а также сигнальный белок mTOR [9, 19, 51, 54]. Доказана эффективность при почечно-клеточных опухолях 6 таргетных агентов, воздействующих на данные мишени: моноклональных антител к ФРЭС (бевацизумаб), ингибиторов ФРЭСР (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), ингибиторов mTOR (темсиролиму, эверолиму). Каждому препарату приписывается своя лечебная ниша [1, 5, 19, 23, 35, 54].

Однако до настоящего времени оптимальный режим таргетной терапии распространенного РП не определен. Более того первые результаты применения в клинической практике указанной принципиально отличающейся группы препаратов при лечении больных РП привели к появлению новых прикладных проблем. Так, не уста-

новлены особенности таргетной терапии больных с таргет-рефрактерными опухолями и «неподходящих» пациентов, которые не были включены в клинические испытания. Не определены показания к паллиативной нефрэктомии и таргетному лечению, основные маркеры эффективности проводимого лечения [1, 23, 27, 63, 72].

Развитие рака мочевого пузыря (РМП) также связывают с выявлением у больных целого ряда генетических факторов риска. Установлено, что для начала развития раковой опухоли мочевого пузыря необходимо наличие генетической мутации, определяющей возможность неконтролируемого деления клеток уротелия. Специфичными для РМП мутациями являются: активация онкогена HRAS1, инактивация супрессорного гена RB1, повреждения генов, регулирующих пролиферацию (CDKN2A и INK4B), повреждение антионкогена p53, инактивация гена «mismatch» репарации ДНК [10], делеция гена p16, микросателлитная нестабильность локуса 9p, делеция гена TP53, мутация в 7-м экзоне гена FGFR3 [2, 55]. Подтверждением распространенного мнения о том, что РМП – это болезнь всей слизистой, является высокая частота встречаемости многих из вышеперечисленных мутаций у одного и того же пациента не только в опухолевой ткани, но и в нормальном уротелии [2].

В настоящее время выделены наиболее значимые факторы ангиогенеза при РМП, для которых выявлены корреляции с клинико-морфологическими признаками заболевания и его исходом [28, 36, 48, 49]. К ним относятся плотность микрососудов, факторы, индуцируемые гипоксией (ФРЭС и другие) [17, 34, 52]. Основным фактором активации опухолевого ангиогенеза при РМП также считается ФРЭС [4, 11, 25, 26, 62]. В исследовании Шахпазян Н.К. (2010) установлено, что у больных немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) повышение уровня ФРЭС в сыворотке крови связано с активацией процесса опухолевого роста [15]. Исследование уровня ФРЭС у больных РМП является целесообразным, так как его уровень коррелирует с плотностью микрососудов в опухолевой ткани [2,3]. ФРЭС относят к прогностическим факторам при РМП [22, 55]. По мере увеличения проницаемости сосудов, а следственно, и увеличении инвазивности и способности к метастазированию опухоли, уровень ФРЭС значительно повышается и в сыворотке крови больных инвазивным РМП [69]. Определение его уровня в сыворотке крови на дооперационном этапе может быть прогностическим маркером для оценки риска развития рецидива при инвазивном РМП по-

сле цистэктомии [20, 55]. Количественное определение уровня ФРЭС также помогает диагностировать метастазы опухоли (при концентрации в крови > 400 пг/мл) [20].

Несмотря на большое число исследований, клинико-диагностическое значение исследования ФРЭС в сыворотке крови у больных с опухолевыми заболеваниями почек и мочевого пузыря не определено [15, 21].

В проводимых с 2009 года исследованиях содержания ФРЭС в сыворотке крови в лаборатории ЦНИЛ ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России» показано, что исследования содержания ФРЭС в сыворотке крови могут быть предложены в качестве лабораторных предикторов и критериев прогноза начальных этапов формирования атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также у пациентов с онкоурологическими заболеваниями (РП и НМИРМП) для оценки активности опухолевого роста и в диагностике рецидива.

Представленный анализ отечественной и зарубежной литературы, собственные результаты исследования являются основанием для широкого применения количественного определения ФРЭС в сыворотке крови в практике работы клинико-диагностических лабораторий. Данный показатель можно отнести к основным биомаркерам, характеризующим процессы включения «ангиогенеза» при различных заболеваниях. У больных РП и НМИРМП подъем содержания ФРЭС в сыворотке крови можно считать подтверждающим показателем рецидива заболевания.

Список литературы

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки // Онкоурология. – 2009. – №3. – С. 8–12.
2. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2009. – 45 с.
3. Данильченко Д.И. Клиническая оценка и внедрение новых малоинвазивных методов диагностики рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40. – СПб, 2008. – 38 с.
4. Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. Опухолевые маркеры в современной клинической практике // Вест. Моск. Онкол. Общ. – 2007. – №1. – С. 56–9.
5. Карякин О.Б., Попов А.М. Эффективность сунитиниба у больных диссеминированным почечно-клеточным раком // Онкоурология. – 2008. – №1. – С. 25–28.
6. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е. С. Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. – 2008. – №3. – С. 48–55.
7. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Любимова Н.В. Биологические маркеры опухолей: методические аспекты и клиническое применение // Вестник Московского онкологического общества. – 2007. – №1. – С. 5–7.
8. Молекулярно-генетические нарушения в гене VHL и метилирование некоторых генов – супрессоров в спора-

дических светлоклеточных карциномах почки / Д.С. Михайленко, М.В. Григорьева, В.В. Землякова и др. // Онкоурология. – 2010. – №2. – С. 32–36.

9. Михайленко Д.С. Немцова М.В. Молекулярно-генетические маркеры рака почки // Российский онкологический журнал. – 2007. – №4. – С. 48–51.

10. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.А. Усынин и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №4. – С. 65–70.

11. Степанова Е.В., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей человека // Успехи современной биологии. – 2000. – Т. 120(6). – С. 599–604.

12. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. – 2008. – №5. – С. 82–87.

13. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком / М.Ф. Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян и др. // Урология. – 2010. – №4. – С. 3–7.

14. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. – 2007. – №9. – С. 321–328.

15. Шахпазян Н.К. Значение онкомаркеров, факторов роста, ангиогенеза и апоптоза в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2010. – 20 с.

16. Angiogenesis and other markers for prediction of survival in metastatic renal cell carcinoma / F.I. Alamdari, T. Rasmuson, K. Grankvist et al. // Scand J Urol Nephrol. – 2007. – Vol. 41(1). – P. 5–9.

17. Molecular mechanism of tumor vascularization / P. Auguste, S. Lemire, F. Larrieu-Lahargue et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2005. – Vol. 54(1). – P. 53–61.

18. High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile / M.M. Baldewijns, V.L. Thijssen, G.G. Van den Eynden et al. // Br J Cancer – 2007. – Vol. 96(12). – P. 1888–95.

19. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an update on molecular targeting agents / J. Bellmunt, C. Montagut, S. Albiol et al. // BJU Int. – 2007. – Vol. 99. – P. 274–280.

20. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer / S. Bernardini, S. Fauconnet, E. Chabannes et al. // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 1275–1279.

21. Bicknell R., Harris A.L. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 219–238.

22. Predicting Recurrence and Progression of Noninvasive Papillary Bladder Cancer at Initial Presentation Based on Quantitative Gene Expression Profiles / M. Birkhahn, A.P. Mitra, A.J. Williams et al. // Eur Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 12–20.

23. Cao Y. Tumor angiogenesis and therapy // Biomed. Pharmacother. – 2005. – Vol. 59. – P. 340–343.

24. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. – 2005. – Vol. 438. – P. 932–936.

25. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nature medicine. – 2000. – Vol. 6. – P. 389–395.

26. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 249–257.

27. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clearcell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy / T.K. Choueiri, J.A. Garcia, P. Elson et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 543–50.

28. Role of cytokeratins, nuclear matrix proteins, Lewis antigen and epidermal growth factor receptor in human bladder

tumors / A. Di Carlo, D. Terracciano, A. Mariano et al. // Int. J. Oncol. – 2003. – Vol. 23(3). – P. 757–762.

29. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in clear cell renal cell carcinoma / G. Djordjevic, V. Mozetic, D.V. Mozetic et al. // Pathol Res Pract. – 2007. – Vol. 203(2). – P. 99–106.

30. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // Recent Patents Anticancer Drug Discov. – 2006. – Vol. 1(2). – P. 223–236.

31. Dor Y., Porat R., Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis // Am J Physiol Cell Physiol. – 2001. – Vol. 280(6). – P. 1367–74.

32. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // N Engl J Med 1986. Vol. 315. P. 1650–9.

33. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4368–80.

34. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact / M.E. Einhorn, A. Kleespies, M.K. Angele et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2007. – Vol. 392 (2). – P. 371–379.

35. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival / B. Escudier, J. Bellmunt, S. Negrie et al. // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 2144–50.

36. Rapamycin inhibits in vitro growth and release of angiogenic factors in human bladder cancer / G. Fechner, K. Classen, D. Schmidt et al. // Urology. – 2009. – Vol. 73(3). – P. 665–668.

37. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1358–1366.

38. Ferrara N., Gerber H.P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 669–76.

39. Ferrara N., Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications // EXS. – 1997. – Vol. 79. – P. 209–32.

40. Figg W.D., Folkman J.E. Angiogenesis: An Integrative Approach From Science To Medicine. Edited by New York, «Random House». – 2008. – P. 601.

41. Folkman J. A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression // J Natl Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93(10). – P. 734–735.

42. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease // Nat Med. – 1995. – Vol. 1(1). – P. 27–31.

43. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors // Ann. Surg. – 1972. – Vol. 175 (3). – P. 409–416.

44. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333(26). – P. 1757–1763.

45. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // Semin. Oncol. – 2002. – Vol. 29. – P. 15–18.

46. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 1182–1186.

47. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? Edited by © «Oxford University Press». – 1990. – P. 4–7.

48. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 442–7.

49. Furcht L.T. Critical factors controlling angiogenesis: cell products, cell matrix, and growth factors // Lab Invest. – 1986. – Vol. 55(5). – P. 505–9.

50. Grosjean J., Kiriakidis S., Reilly K. et al. Vascular endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival:

- a role for NFκB // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 340. – P. 984–994.
51. Hanna S.C., Heathcote S.A., Kim W.Y. mTOR pathway in renal cell carcinoma // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2008. – Vol. 8. – P. 283–92.
52. Harper J., Moses M.A. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication // *EXS.* – 2006. – Vol. 96. – P. 223–268.
53. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF / J. Holash, P.C. Maisonpierre, D. Compton et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1994–8.
54. Concentration of vascular endothelial growth factor(VEGF) in the serum of patients with malignant bone tumors / G. Holzer, A. Obermair, M. Koschat et al. // *Med Pediatr Oncol.* – 2001. – P. 601–4.
55. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy / K. Inoue, J.W. Slaton, T. Karashima et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 4866–4873.
56. Izzi L., Attisano L. Ubiquitin-dependent regulation of TGF-β signaling in cancer // *Neoplasia.* – 2006. – Vol. 8. – P. 677–688.
57. Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma / J. Jacobsen, K. Grankvist, T. Rasmussen et al. // *Br. J. Urol. Int.* – 2006. – Vol. 97(5). – P. 1102–1108.
58. Activations of HIF-α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex / T. Kamura, S. Sato, K. Iwai et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 10430–10435.
59. Kaya M., Wada T., Akatsuka T. et al. Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis // *Clin Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 572–577.
60. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 727–739.
61. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H.L. Kim, D. Seligson, X. Liu et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1496–1501.
62. Kirstein M.N., Moore M.M., Dudek A.Z. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* – 2006. – Vol. 1(2). – P. 153–161.
63. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy / J.S. Lam, O. Shvarts, J.T. Leppert et al. // *J Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1853–62.
64. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis / Z.L. Liu, T. Shirakawa, Y. Li et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 14–25.
65. Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Activation of the HIF pathway in cancer // *Curr Opin Genet Dev.* – 2001. – Vol. 11. – P. 293–9.
66. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis // *The Oncologist.* – 2000. – Vol. 5(11). – P. 3–10.
67. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens / D. Minardi, G. Lucarini, R. Mazzucchelli et al. // *J Urology.* – 2005. – Vol. 174(4). – P. 1208–12.
68. Expression of cyclooxygenase -2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival / Y. Miyta, S. Koga, S. Kanda et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1741–1749.
69. Alteration of the vascular endothelial growth factor and angiopoietins-1 and -2 pathways in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression / T. Quentin, T. Schlott, M. Korabiowska et al. // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24(5A). – P. 2745–56.
70. Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis / *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282(5). – P. 947–70.
71. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas / V. Paradis, N.B. Lagha, L. Zeimoura et al. // *Virchows Arch.* – 2000. – Vol. 436(4). мР. 351–6.
72. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5584–92.
73. Patel P.H., Chadalavada R.S.V., Chaganti R.S.K. et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(24). – P. 7215–7220.
74. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma / J. Rivet, S. Mourah, H. Murata et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112(2). P. 433–42.
75. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species / R. Roy, G. Louis, K.R. Loughlin et al. // *Clinical Cancer Research.* – 2008. – Vol. 14(20). – P. 6610–6617.
76. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma / K. Sato, N. Tsuchiya, R. Sasaki et al. // *Jpn J. Cancer Res.* – 1999. – Vol. 90 (8). – P. 874–879.
77. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group / L. Schips, O. Dalpiaz, K. Lipsky et al. // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 51 (1). – P. 168–173.
78. Tung-Ping Poon R., Sheung-Tat F., Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 1207–1225.
79. Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases / X. Zhang, M. Yamashita, H. Uetsuki et al. // *Int J Urol.* – 2002. – Vol. 9(9). – P. 509–14.

Рецензенты:

Карякина Е.В., д.м.н., профессор, в.н.с. отдела лабораторной и функциональной диагностики ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии им. С.Р. Митворцева ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.08.2011.

УДК 618.146-006.6-089

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А.*ГОУ ВПО ТюмГМА, Тюмень, e-mail: nasrulla@inbox.ru*

В настоящее время возникла проблема поиска адекватных подходов в лечении больных РШМ, которые способны обеспечить наряду с радикализмом гормональный, сексуальный и психоэмоциональный статус пациенток как важнейших составляющих компонентов качества жизни. Проведен анализ литературы по проблеме лечения рака шейки матки, осложненного кровотечением. Изучены возможность и цель применения рентгенохирургических вмешательств в онкологической практике не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Публикаций, посвященных чрескатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов. Одни авторы считают рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВВ) эффективным методом остановки кровотечений у больных местнораспространенным раком матки. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки. Другие исследователи говорят, что эмболизация ВПА не дает заметного противоракового эффекта и является лишь средством остановки кровотечения. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о несомненной пользе малотравматичного метода рентгеноэндоваскулярной эмболизации внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства с селективной эмболизацией и химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей внутренних подвздошных артерий являются одним из современных методов, который может повысить эффективность лечения местнораспространенных форм рака шейки матки, осложненных кровотечением.

Ключевые слова: рак шейки матки, кровотечение, интервенционная радиология

THE TREATMENT OF COMPLICATED CERVICAL CANCER TODAY

Nalgieva F.H., Shanazarov N.A.*Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: nasrulla@inbox.ru*

Currently, there is a problem of finding adequate approaches in treatment of patients with cervical cancer, which can be combined with hormonal, sexual radicalism and psychoemotional status of patients as essential components of quality of life. An analysis of literature on the issue of cervical cancer, complicated bleeding. Studied the possibility and the purpose of rentgensurgical interventions in oncology practice not only in combination with chemotherapy and surgical, through methods, but also as a self-interference. Publications on stop bleeding from tumors of the uterus, a bit. There are only isolated reports that show how to use the iliaca interna artery embolization, to stop the bleeding and pain reduction in tumors of the female genitalia. Some authors consider rentgenendovaskular intervention an effective method of stopping bleeding in patients with cancer of the uterus. Combination treatment with regional chemoembolisation enhances the effectiveness of radiation therapy for cervical cancer. Other researchers say that embolisation does not give significant embolization anti-cancer effect and is a means to stop the bleeding. Evidence to date literary figures showed clear benefits of internal method rentgenendovaskular embolization iliaca interna artery and uterine arteries as part of a larger and combination treatments, as well as separate symptomatic and palliative method in uterine malignancy tumors.

Keywords: cervical cancer, bleeding, interventional radiology

Известно, что рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, занимающая ведущее положение среди злокачественных новообразований у женщин. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляется более 500 000 первично заболевших РШМ [30, 41]. При этом 75% из них приходится на развивающиеся страны Африки, Латинской Америки и Азии, и 25% – на экономически развитые страны Европы и Северной Америки.

В последние годы в экономически развитых странах наметилась стойкая тенденция к снижению заболеваемости РШМ. Так, в США за последние годы заболеваемость РШМ снизилась на 25% и занимает

теперь 7 место в структуре онкологической заболеваемости женщин [30, 41, 46]. В России заболеваемость РШМ также снизилась до 5,4%, занимая 2 место среди онкогинекологических заболеваний [2, 4, 7, 30].

Максимальный уровень заболеваемости РШМ зафиксирован в группе женщин 45–55 лет. Вместе с тем анализ возрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных в младших возрастных группах [30, 32]. Особенно заметное повышение заболеваемости РШМ определяется у женщин в возрасте до 29 лет – ежегодный прирост в России составляет 2,1% [7]. Аналогичная тенденция к увеличению заболеваемости у женщин репродуктивного периода отмечается и в других

странах. Так, в США на 2002 г., по данным Американского онкологического общества, 47% больных РШМ – женщины в возрасте до 35 лет [37]. Повышение заболеваемости РШМ среди женщин до 30 лет связывают с акселерацией, более ранним половым созреванием и началом половой жизни [32, 44, 53]. В настоящее время Международное агентство по исследованию рака официально объявило вирус папилломы человека (HPV), передающийся половым путем, 16 и 18 генотипов – канцерогенными факторами, а 31, 33 и 35 – возможными канцерогенами [2, 3, 16, 17, 18].

Основной проблемой при РШМ остается большое число больных с поздними стадиями заболевания, что связано, как правило, с несвоевременным обращением к онкогинекологу и недостаточной организованностью профилактических осмотров [2, 50]. По данным разных авторов, пятилетняя выживаемость при РШМ в начальных стадиях составляет 95%. Этот показатель снижается до 17–22% при наличии III–IV стадии заболевания. Основной причиной летальности являются рецидивы рака, развивающиеся у 37–50% всех пролеченных больных. Поэтому проблема повышения контроля эффективности терапии у больных с поздними стадиями РШМ остается по-прежнему актуальной [2, 3, 4, 8, 9, 10, 19, 20, 21, 50].

В настоящее время основными лечебными методами при РШМ являются хирургический и лучевой, применяемые как отдельно, так и в различных комбинациях [2, 3, 15]. Как правило, несостоятельность сочетанного лучевого лечения РШМ проявляется в виде локально-регионарного рецидива в параметральной клетчатке, тазовых лимфатических узлах и/или как местный рецидив, с наибольшей вероятностью клинической манифестации в первые 2 года после лечения. Объем хирургического вмешательства в запущенных случаях напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия наряду с хирургическим вмешательством всегда считалась наиболее эффективным методом лечения больных местнораспространенным РШМ. Современные технологии радикального лечения начальных инвазивных форм цервикального рака заметно улучшили показатели выживаемости при данной патологии. В настоящее время использование предоперационной брахитерапии позволило улучшить 5-летнюю выживаемость больных РШМ почти на 20%. Посредством лучевой терапии излечивается 65% больных I–III стадии [14, 23, 24, 27, 52, 53]. Однако,

несмотря на совершенствование лучевой техники, внедрение различных вариантов динамического фракционирования и других методических приемов, среднестатистические цифры выживаемости больных раком шейки матки III стадии не превышают 55% [6].

В связи с этим основные направления научного поиска в лучевой терапии заключаются в повышении противоопухолевого эффекта на фоне снижения различных форм лучевых осложнений, что определяет качество жизни онкогинекологических больных. С этой целью в радиологии в последние годы находят применение программы радикальной лучевой терапии с использованием различных химических и физических радиомодифицирующих агентов. Для повышения эффективности лечения применяют новые схемы полирадиомодификации с динамической интеграцией химиотерапевтических препаратов в различные этапы курса сочетанной лучевой терапии распространенных форм РШМ [19].

Так как хирургический и лучевой методы являются эффективными в лечении местнораспространенного РШМ, химиотерапия традиционно использовалась для паллиативного лечения при распространенных формах, отдаленных метастазах, рецидивах, когда уже были исчерпаны все возможности хирургического и лучевого методов [13, 22]. Однако в настоящее время в ряде клиник мира ведутся исследования, касающиеся использования химиотерапии как в качестве неоадьювантного (первичного), так и адьювантного метода лечения РШМ. Теоретическими предпосылками к этому являются лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, неповрежденными вследствие лучевой терапии и операции; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения; эрадикация микрометастазов [4, 20]. Многие авторы сходятся во мнении, что для больных с поздними стадиями заболевания перспективным направлением в дальнейшем представляется использование режимов неоадьювантного лекарственного лечения [4, 48, 49, 51, 53].

Уже опубликованные результаты 5 крупных рандомизированных исследований отчетливо продемонстрировали увеличение 3-летней выживаемости на 10% в группах больных РШМ, получавших химиолучевое лечение по сравнению с режимами монорадикотерапии. Парентеральное использование современных цитостатиков при несомненном ингибирующем действии на рост опухолевых клеток несколько улучшает результаты лечения [32].

Вместе с тем неуклонный рост запущенности РШМ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных РШМ [1]. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение. Не вызывает сомнений, что качество жизни пациентов в большинстве цивилизованных стран мира относится к числу приоритетных, наиболее важных и перспективных направлений современной онкологии. Увеличение сроков выживания сегодня поднимает вопрос не только о том, сколько лет прожила пациентка, но и как она их прожила.

Таким образом, достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости больных распространенным РШМ всё же нельзя признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих цель увеличить продолжительность жизни возможно большего числа больных с распространенными стадиями РШМ. Исходя из сегодняшней ситуации, и возникла необходимость поиска адекватных подходов в лечении больных РШМ, обеспечивающих наряду с радикализмом гормональный, сексуальный и психоэмоциональный статус пациенток как важнейших составляющих компонентов качества жизни [20].

В настоящее время интервенционная радиология как дисциплина входит в число важнейших показателей, отражающих уровень развития медицины, как в отдельном крупном лечебном учреждении, так и в стране в целом [5, 11]. В онкологической практике рентгенохирургические вмешательства используются не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Такого рода вмешательства чаще всего применяются с целью паллиативного или симптоматического лечения.

В последнее десятилетие рентгеноэндоваскулярная окклюзия или эмболизация артериального русла получила широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений, коррекции нарушений функции органов. Эмболизация

артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [6, 14, 23, 24, 35, 36, 40, 42, 43, 45].

Несмотря на значительное увеличение эффективности лечения некоторых онкологических заболеваний за счет применения РЭВВ, возможности последних зачастую ограничиваются множественным характером кровоснабжения опухоли, ее гиповаскулярностью, химиорезистентностью и т.д. Для нивелирования этих отрицательных моментов и усиления эффективности чрезартериального воздействия на опухоль разрабатываются методы взаимного усиления эффективности РЭВВ и модифицирующих физико-химических воздействий (лучевая терапия, гипертермия, гипергликемия и др.) [11, 12, 31]. Однако накопленный материал об эффективности рентгеноэндоваскулярной эмболизации в онкогинекологической практике еще невелик, поэтому клиническая ценность метода продолжает изучаться.

Известно, что кровотечение является частым осложнением гинекологических опухолей. Как правило, хроническое кровотечение приводит к анемии и ограничивает применение лучевой и химиотерапии в этой группе больных. Лечение угрожающего жизни кровотечения при опухоли, исходящей из половых путей, представляет сложную задачу. Обычные консервативные мероприятия, включающие тампонаду влагалища, гемостатическую терапию, геотрансфузию, часто оказываются неэффективными. Хирургическое легирование ВПА является технически сложной и травматичной процедурой, что определяется глубоким расположением этих сосудов и наличием в малом тазу распространенной опухоли. Кроме того, проксимальная перевязка ВПА вызывает быстрое развитие коллатералей и нередко сопровождается рецидивом кровотечения [47].

Публикаций, посвященных чрескатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов [23, 24]. В отличие от травматических и жизнеугрожающих опухолевых кровотечений, при хронических геморрагиях скорость кровопотери менее 0,5 мл/мин и поэтому на ангиограммах нет признаков экстравазации контрастного вещества. Из-за невозможности идентифицировать кровоточащий сосуд и большого числа коллатералей, необходимо окклюдировать все артерии,

кровооснабжающие опухоль. По этой же причине целесообразно выполнять двустороннюю окклюзию висцеральных ветвей ВПА. Односторонняя окклюзия ВПА не приводит к остановке кровотечения из-за обильной сосудистой сети и последующего развития коллатералей [47].

При неудавшейся попытке установить катетер дистальнее ягодичной артерии следует произвести эмболизацию ее металлическими спиралями, так как попадание мелких частиц эмболизата в париетальные ветви ВПА может привести к некрозу кожи и мышц ягодиц, а также к неврологическим симптомам из-за ишемии седалищного нерва [26, 27]. При невозможности суперселективной катетеризации используют проксимальную эмболизацию задней порции ВПА спиралью, после чего выполняют окклюзирование вентральной порции мелкими эмболизатами. С другой стороны, очевидно, что при технической возможности следует окклюзировать лишь передние части ВПА [23, 24]. В целом после чрескатетерного гемостаза кровотечение останавливается у 75–100% больных [26, 27]. Рецидив геморрагии наблюдается в 10–30% случаев и зависит от скорости прогрессирования опухоли.

При гинекологических опухолях в качестве эмболизата многие авторы успешно применяли нарезанную в виде кубиков 1×1 мм или «торпед» 1×5 мм гемостатическую губку, которая давала временную окклюзию [23, 24]. Другие исследователи предпочитают создавать постоянную окклюзию айвалом [34]. Авторы, использовавшие и тот, и другой материал, отдают предпочтение айвалону [23, 34, 36, 39]. Применение жидких препаратов и очень мелких (меньше 0,1 мм) частиц и порошков увеличивает риск осложнений. Описаны случаи пельвиоперитонита при введении 70% этанола [5, 6, 11], случаи некроза кожи ягодиц и пареза нижних конечностей при введении взвеси сернокислого бария и цианоакрилатного клея [2]. После введения 48% этанола П.Г. Таразов и соавт. [28] наблюдали у пациентки некроз слизистой влагалища и в дальнейшем этот эмболизат не использовали.

Одни авторы считают рентгеноэндоваскулярные вмешательства (РЭВВ) эффективным методом остановки кровотечений у больных местнораспространенным раком матки. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки [3]. Уменьшение размеров опухоли в ближайшие 1–3 месяца авторы объясняют ишемическим некрозом новообразования [29, 38],

а также усилением иммунного ответа организма [33].

Другие исследователи говорят, что эмболизация ВПА не дает заметного противоракового эффекта и является лишь средством остановки кровотечения [39]. Морфологическое исследование препаратов, удаленных у оперированных больных в исследованиях П.Г. Таразова и соавт. [28], показало, что полного некроза опухоли не происходит. Наблюдение неоперированных пациенток свидетельствует о высокой частоте дальнейшего прогрессирования заболевания. Уменьшение объема новообразования сохраняется лишь несколько недель и может, по мнению авторов, объясняться снижением притока крови и уменьшением венозного застоя в опухоли. Изучение этого вопроса требует использования современных методов мониторинга (компьютерной и магнитно-резонансной томографии), а также детального гистологического исследования.

В исследованиях И.В. Столяровой и В.Л. Винокурова [3, 25] проводилась оценка эффективности регионарной артериальной химиоэмболизации в комплексной терапии у 95 больных местно-распространенными формами рака шейки и тела матки. После РЭВВ кровотечение было остановлено у всех больных, что позволило реализовать в полном объеме стандартные программы лучевой терапии. У пациенток с выраженной анемией отмечено улучшение гематологических показателей периферической крови. Контрольное ангиографическое исследование показало уменьшение размеров опухоли на 25–50% по сравнению с исходными данными. Анализ отдаленных (трехлетних) результатов лечения позволил констатировать повышение выживаемости больных, лучевое лечение которых сочеталось с применением рентгеноэндоваскулярных вмешательств (47 и 36% в контроле) [25].

В исследованиях Ю.В. Суворовой и соавт. [27] эмболизация внутренних подвздошных артерий (ВПА) была выполнена у 8 женщин, из них: 3 с рецидивом рака шейки матки III стадии (лучевое лечение осуществлялось за 1–2 мес. до момента настоящего поступления) и 5 первичных больных раком шейки матки III стадии и раком эндометрия I стадии. В первые 1–2 сут после артериальной эмболизации кровотечения остановилось у 6 пациенток, у двух остальных наблюдались небольшие кровянистые выделения в течение 4 и 7 дней. Постэмболизационный синдром проявлялся кратковременными умеренно выраженными болями в низу живота и повышением температуры тела. В дальнейшем всем жен-

пациентам проводили лучевое лечение и системную химиотерапию. В отдаленные сроки (11–48 мес.) у 7 из 8 пациенток рецидива кровотечения не было [26, 27].

В исследованиях П.Г. Таразова и соавт. [28] выполнялись срочные (10 больных) и экстренные (4 больных) ангиография и эмболизация ВПА у женщин в возрасте от 31 до 74 лет с диагнозом рак шейки (9 больных) и тела (5 больных) матки. Во всех случаях наблюдалось угрожающее жизни кровотечение, резистентное к гемостатической терапии. Ангиографию таза осуществляли по стандартной методике путем катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру. Эмболизаты использовали в различных сочетаниях, добиваясь полной окклюзии сосудов, кровоснабжающих опухоль. Кровотечение остановилось у всех 14 пациенток в первые 1–3 ч после процедуры. Постэмболизационный синдром в виде болей или тяжести внизу живота и повышения температуры тела до 38 °С не требовал специального лечения и купировался самостоятельно через 2–8 суток. У 1 больной после эмболизации отмечались парестезии в ягодичной области, а еще у 1 пациентки процедура осложнилась некрозом слизистой верхней трети влагалища, который успешно ликвидирован консервативно. У 3 из 4 больных с операбельной опухолью через 2–8 недель произведена экстирпация матки с придатками. Через 2–4 недели после эмболизации отмечались уменьшение размеров опухоли на 50% и более у 2, на 25–50% у 4, стабилизация у 3 и прогрессирование у 2 из 11 неоперированных больных. Рецидив геморрагии наблюдался в 2 из 4 случаев эмболизации ствола ВПА спиралью и аутогемосгустками. Массивное кровотечение через 1 месяц возникло у 1 женщины [28].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о несомненной пользе малотравматичного метода рентгеноэндоваскулярной эмболизации внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки. Дальнейшее развитие метода эндоваскулярной эмболизации в онкологии, по общему мнению, должно идти по пути усовершенствования техники избирательной катетеризации опухолевых сосудов, создания оптимальной дисперсности масляной эмульсии химиопрепаратов для ее лучшего проникновения в опухоль, а также разработки способов оптимального сочетания чрезартериального, интерстициального,

лучевого и гипертермического воздействия на опухоль [31]. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства с селективной эмболизацией и химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей внутренних подвздошных артерий являются одним из современных методов, который может повысить эффективность лечения местнораспространенных форм рака шейки матки, осложненных кровотечением.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Гершанович М.Л., Земляной В.П. Использование диоксида для химиоэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени // *Вопр. онкол.* – 1998. – Т. 44. – С. 714–717.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Медицина, 1989. – 463 с.
3. Винокуров В.Л., Столярова И.В. Комплексное лечение больных местно-распространенным раком шейки матки // *Вопр. онкол.* – 2000. – Т. 43, №2. – С. 173–179.
4. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // *Вопр. онкол.* – 1999. – Т. 45, №4. – С. 420–423.
5. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени // *Вестн. рентгенол.* – 1998. – №2. – С. 25–31.
6. Гранов А.М., Рыжков В.К., Таразов П.Г. Отдаленные результаты эмболизации печеночной и селезеночной артерий при циррозе печени // *Хирургия.* – 1991. – №11. – С. 84–88.
7. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т. 49, №5. – С. 579–584.
8. Давыдов И.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2002.
9. Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки // *Частные вопросы практической онкологии.* – Волгоград, 1995. – Т. 51. – Вып. 3. – С. 50–53.
10. Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова Е.Г. Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978–1998) // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей: тез. докл. Пленума правления Всерос. научн. мед. общества онкологов.* – Ростов н/Д., 1999. – С. 48–50.
11. Дроздовский Б.Я., Гришин Г.Н., Дунчик В.Н. Эмболизация внутренних подвздошных артерий при кровоточащих опухолях мочевого пузыря // *Урология и нефрология.* – 1984. – №4. – С. 33–38.
12. Дударев В.С., Акинфеев В.В., Машевский А.А. Роль интервенционной радиологии в онкологической клинике // *Здравоохранение.* – 2004. – №5. – С. 46–50.
13. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практ. онкол.* – 2002. – №3. – С. 25–29.
14. Жаринов Г.М., Таразов П.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований // *Вестн. рентгенол.* – 1999. – №1. – С. 48–52.
15. Забунов А.В., Дударева Л.А., Монастырли Л.В. Химиотерапия распространенного рака шейки матки винкристином, платидиамом, блео-мицином и 5-фторурацилом // *Проблемы современной онкологии: тез. докл. IV Всерос. съезда онкол.* – Ростов н/Д., 1995. – Т. 2. – С. 319–320.
16. Керст А., Дж. Ф. Э. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рандю): новое о

- патогенезе, осложнениях и лечении // Рус. мед. ж. – 1996. – Т. 4, №7. – С. 242–247.
17. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, №2. – С. 141–148.
18. Козаченко В.П. Современное лечение больных лейомомой матки // Рус. мед. ж. – 2003. – Т. 11, №26. – С. 56–63.
19. Костромина К.Н., Разумова Е.Л., Коротких Н.В. Методика сочетанной лучевой терапии распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиоимодификации // Современная онкология. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 79–86.
20. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Прак. онкология. – 2002. – Т. 3, №3. – С. 200–210.
21. Москвичев В.Г. Анализ осложнений при эмболизации сосудов брюшной полости // Клини. хир. – 1989. – №7. – С. 59–60.
22. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая терапия. – М.: Медицина, 1986. – 241 с.
23. Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.А. Рентгеноэндovasкулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии // Акуш. и гинекол. – 1986. – №11. – С. 37–38.
24. Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.В. Рентгеноэндovasкулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии // Акуш. и гинекология. – 1986. – №11. – С. 37–38.
25. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Современные возможности химиолучевой терапии в лечении распространенного рака матки // VII Росс. онкол. конгресс 25–27 ноября 2003 г: материалы конгресса. – М., 2003. – С. 198.
26. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением // Паллиат. мед. и реабилитация. – 1999. – №2. – С. 79–80.
27. Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки // Вопр. онкологии. – 1996. – Т. 42, №4. – С. 59–61.
28. Таразов П.Г., Суворова Ю.В., Некласова Н.Ю. Артериальная эмболизация при злокачественных опухолях матки, осложненных кровотечением // Акуш. и гинекология. – 1996. – №3. – С. 39–42.
29. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки // Вопр. гин., акуш. и пренатол. – 2002. – Т. 1, №2. – С. 86–89.
30. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 году. – М., 1997. – С. 17–21.
31. Фишер М.Е., Мавричев А.С., Дударев В.С. Справочник по рентгеноэндovasкулярным вмешательствам в онкологии. – Минск, 1995. – 325 с.
32. Харитонов Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // Современная онкология. – 2004. – Т. 6, №2. – С. 121–127.
33. Albus P.M., Currie J.X., Mitchell S. Selective vascular embolization in benign gynecologic conditions // J. Reprod. Med. – 1994. – Vol. 39. – P. 492–496.
34. Allgaier H.P., Diebert P., Olschewski M. Survival benefits of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection—a single-center analysis including 132 patients // Int. J. Cancer. (Pred. Oncol.). – 1998. – Vol. 79. – P. 601–66.
35. Bode M.K., Tikkakoski T., Johansson J. Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization // Acta. Radiol. – 2002. – Vol. 43. – P. 431–432.
36. Bruix J., Llovet J.M., Castells A. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, №6. – P. 578–9.
37. Chi D.S., Lanciano R.M., Kudelka A.P. «Cervical cancer» Cancer Management: A Multidisciplinary Approach // PRR, Melville. – N-Y., 2002. – P. 1453–1462.
38. Choi S.H., Chung J.W., Lee H.S. Hepatocellular carcinoma supplied by portal flow after repeated transcatheter arterial chemoembolization // Am. J. Roentgenol. – 2003. – Vol. 181. – P. 889–890.
39. Contore M., Pederzoli P., Camaiba G. Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – P. 569–573.
40. Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients // Radiology. – 2005. – Vol. 234. – P. 625–630.
41. Greenlee R., Murray T., Bolden S. Cancer statistics 2001 // CA Cancer J. Clin. – 2001. – Vol. 36. – P. 5–15.
42. Hallisey M.J., Miller W., Sussman S.K. Angiographic embolization for the control of massive postpartum and gynecologic hemorrhage // Radiology. – 1994. – Vol. 193. – P. 299–308.
43. Homma H.T., Doi T., Mezawa S. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization // Cancer (Philad.). – 2000. – Vol. 89. – P. 303–313.
44. Ishii H., Okada S., Nose H. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 1792.
45. Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage // Neuroradiology. – 2004. – Vol. 46. – P. 385–391.
46. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of Lipiodol contrast medium // Cancer. – 1990. – Vol. 66. – P. 1897.
47. Lang E.K., Brown C.L. Colorectal metastases to the liver: Selective chemoembolization // Radiology. – 1993. – Vol. 189. – P. 417–422.
48. Madden M.V., Krige J.E.J., Bailey S. Randomized trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 1598.
49. Muchmore J.H., Carter R.D., Preslan J.E. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer // Hepatogastroenterol. – 1996. – Vol. 43. – P. 346–355.
50. Parken D.M. Death from cervical cancer // Lancet. – 1999. – Vol. 84. – P. 797.
51. Sardi J., Sananas C., Giaroli A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: A randomized controlled trial // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1998. – Vol. 8. – P. 441–450.
52. Smith T.P., McDermott V.G., Ayoub D.M. Percutaneous transhepatic liver biopsy with tract embolization // Radiology. – 1996. – Vol. 198. – P. 769.
53. Soulen M.C. Principles of regional cancer therapy // Semin. Interv. Radiol. – 1998. – Vol. 15, №4. – P. 361.

Рецензенты:

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава», г. Челябинск;

Важенин А.В., д.м.н., профессор, главный врач ЧООД, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 04.03.2011.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В связи с подготовкой к включению журнала в международную базу данных «SCOPUS» с 1 января 2012 года вступают в действие новые правила для авторов. Дополнительные требования отмечены красным цветом. С 1 января 2012 года работы, оформленные по старым правилам, приниматься к рассмотрению не будут. С 1 сентября 2011 года предпочтение будет отдаваться материалам, оформленным по новым требованиям.

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. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых **международных систем транслитерации**. Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора).

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

4. 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.

5. 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.

6. 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. **(Новые требования к оформлению библиографических ссылок на английском языке).**

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **(Новые требования к резюме).**

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

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.

10. Обязательное указание **места работы всех авторов (Новые требования к англоязычному варианту)**, их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. 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.

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

17. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

18. 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 ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ 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., Pogrebnyak 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 parameters 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. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. 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.У. 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.], 2005/2007. 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.asp?nomers=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 сообщение, 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

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключение составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. **В этой ситуации желательно в статьях указывать полное название организации, включенной, например, в федеральный университет, если она сохранила свое прежнее название.** В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiy Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);

- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3–5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9–95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Пр и м е р ы, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками)

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, №9, P. 1243.

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, №2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, P. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N. *Tribologiya rezaniya*. Kn. 1: *Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением
ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Как уже было сказано выше, представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS. В таблице приводятся варианты транслитерации.

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

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 № 301018104000000000603

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

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г.Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г.Санкт-Петербург, ул.Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г.Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г.Хабаровск, ул.Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г.Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г.Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г.Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г.Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г.Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г.Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г.Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г.Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г.Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г.Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г.Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г.Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г.Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г.Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г.Москва, ул. Усиевича,20, комн.401.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ <i>Форма № ПД-4</i>		
	ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп.		Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп.		« _____ » _____ 201__ г.	
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			
Квитанция		СБЕРБАНК РОССИИ <i>Форма № ПД-4</i>	
		ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»	
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп.		Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп.		« _____ » _____ 201__ г.	
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			

