

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 1 2012

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 07.12.2011

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. 26,88.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/01
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казиминова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
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.б.н., профессор Сентябров Н.Н. (Волгоград)
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., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Шуковский В.В. (Саратов)
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.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
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 Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корякина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник, Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
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)

Геолого-минералогические науки

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

Филологические науки

д.филолог.н., профессор Гаджихмедов Н.Э. (Дагестан)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 1 2012
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)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavl'tsev A.S. (Astrakhan)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novgorod)
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)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Economic sciences

Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские наукиВЛИЯНИЕ ИНЕРТНЫХ ГАЗОВ АРГОНА И КРИПТОНА НА ПОГЛОЩЕНИЕ КИСЛОРОДА
В ЗАМКНУТОМ ПРОСТРАНСТВЕ У КРЫС

Ананьев В.Н. 11

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Бащук В.В., Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Колесников Д.А.,
Гончаров И.Ю., Нестеров А.В. 14КОЛЛАГЕН-ХИТОЗАНОВАЯ МАТРИЦА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КЛЕТКИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ.
МАРКЕРНЫЙ АНАЛИЗБольшаков И.Н., Еремеев А.В., Шеина Ю.И., Полстяной А.М., Карапетян А.М., Игнатов А.В.,
Кривопапов В.А., Каптюк Г.И. 18ВЛИЯНИЕ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Воронова О.С., Генинг Т.П., Светухин В.В. 24

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ
НЕБЛАГОПРИЯТНОМ РЕГИОНЕ

Гильванова Э.Р., Кильдибекова Р.Н. 28

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ДО ДИАЛИЗНОГО ЭТАПА

Гудович М.Я., Абушкевич В.Г. 31

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ МАГНИТОТЕРАПИИ И ГБО НА СОСТОЯНИЕ ЛИКВОРОДИНАМИКИ
У ДЕТЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И. 35

ЭНТЕРОСОРБЦИОННАЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ЭНДОТОКСИКОЗОМ

Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Елинсон В.М., Лямин А.Н. 39

СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ
ДОСТУПНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Колядо В.Б., Костин В.И., Дорофеев Ю.Ю., Вершинина Т.В. 43

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Корнякова В.В., Конвай В.Д., Фомина Е.В. 47

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В СОХРАНЕНИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ
С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кривошеков Е.П., Боклин А.А., Немченко И.А., Дмитриева И.А., Середина Г.И. 52

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ УПРАВЛЕНИЯ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИМИ
УЧРЕЖДЕНИЯМИ, ОКАЗЫВАЮЩИМИ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ
ЛИЦАМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Куницына Н.М. 55

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ КАДГЕРИНОВОГО КОМПЛЕКСА
И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИ АУТОИММУННЫХ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

Махнева Н.В., Белецкая Л.В. 59

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛАКТОБАЦИЛЛ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИНЫ <i>Мельников В.А., Стулова С.В., Тюмина О.В., Денисова Н.Г., Щукин В.Ю.</i>	64
СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ <i>Мишустин А.М., Должиков А.А., Ярош А.Л., Солошенко А.В., Битенская Е.П., Линьков Н.А.</i>	68
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГАЗОВ КРОВИ ПРИ ГЕСТОЗЕ <i>Моисеева И.В., Панфилова Л.С., Кондратенко О.В.</i>	73
РОЛЬ КАСПАЗЫ 9 В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ <i>Овсянникова Е.Г., Накстхоева Э.Б., Замятова Л.В., Левитан Б.Н.</i>	76
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРУКТУРЕ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ <i>Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Комисов А.А., Ильницкий А.Н., Куницына Н.М., Павлов И.А.</i>	81
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГИСТЕРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПРИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ <i>Петров Ю.А.</i>	85
ПАТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКОПЛАЗМ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА <i>Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С., Магомедова А.М., Нестеров А.С.</i>	89
ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ МУЖЧИН НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧАТИЮ <i>Радченко О.Р., Фролова О.А., Сафиуллина З.Ф., Карпова М.В.</i>	93
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ <i>Рева И.В., Усов В.В., Ломакин А.В., Ковалёва И.В., Григорян Л.А., Нишикура К., Аджиока Т., Ямамото Т., Рева Г.В.</i>	98
ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I-II СТАДИИ <i>Самородская Н.А., Бочарникова М.И., Покровский В.М., Елисеева Л.Н.</i>	111
ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ НЛА-ЛИГАНДОВ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ <i>Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Бессмельцев С.С.</i>	115
АБАКТЕРИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У МУЖЧИН КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА <i>Тюзиков И.А., Иванов А.П.</i>	121
ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ АНОМАЛИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ <i>Фролова В.Е., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Шубин Б.В.</i>	125
СОСТОЯНИЕ СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, РЕАЛЬНОЕ И ИДЕАЛЬНОЕ «Я» БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ И С ПЕРЕЛОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ <i>Хвостова С.А.</i>	128
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПОЗИЦИИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ <i>Шуленин К.С., Морозов С.Л., Куликов А.Н., Смирнов С.В., Потапов Е.А.</i>	135

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИИ И ТАБАКОКУРЕНИИ <i>Щеглов А.В., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Оскольский Г.И.</i>	139
--	-----

Биологические науки

СРАВНИТЕЛЬНОЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТКА ВИДОВ РОДА TRIFOLIUM L. <i>Белашова О.В., Шпанько Д.Н.</i>	143
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ИННОВАЦИОННЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ <i>Ванюшин Ю.С., Ванюшин М.Ю.</i>	148
ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА И ПРОЯВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЛИСТЬЯХ ДРЕВЕСНЫХ РАСТЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ <i>Гарифзянов А.Р.</i>	151
КОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ У ТЕЛЯТ В ФАЗУ МОЛОЧНОГО ПИТАНИЯ <i>Завалишина С.Ю., Медведев И.Н.</i>	156
ПИГМЕНТНЫЙ АППАРАТ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ ПРИБРЕЖНОЙ ЗОНЫ ПРИЛИВНЫХ АРКТИЧЕСКИХ МОРЕЙ <i>Марковская Е.Ф., Сергиенко Л.А., Стародубцева А.А.</i>	160
ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОГО РЕЖИМА И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ПОДХОДА В ПРОЦЕССЕ ФИЗИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ СТУДЕНТОК <i>Николаев В.С., Щанкин А.А., Кошелева О.А., Черепяхин Д.А.</i>	164
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕРАБОТКИ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ ПИХТЫ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ <i>Паньков О.Г., Демина Л.Н., Паришкова В.Н., Степень Р.А.</i>	168
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ УЧАСТИИ КОНТАКТНОЙ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ <i>Шавлюгин Е.А., Ханин М.А.</i>	172

Фармацевтические науки

ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ <i>Жиликова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Ткачева А.С., Придачина Д.В.</i>	179
---	-----

Научные обзоры

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КОРМОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ <i>Ушакова Н.А., Некрасов Р.В., Правдин В.Г., Кравцова Л.З., Бобровская О.И., Павлов Д.С.</i>	184
РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ БРОНХОСКОПИИ <i>Штейнер М.Л.</i>	193
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	200

CONTENTS

Medical sciences

EFFECT OF INERT GASES ON ARGON AND KRYPTON ABSORPTION OF OXYGEN IN THE CLOSED SPACE IN RATS <i>Ananov V.N.</i>	11
INNOVATIVE METHODS AGE PATHOLOGY <i>Bashuk V.V., Pavlova T.V., Bessmertny D.V., Kolesnikov D.A., Goncharov I.Y., Nesterov A.V.</i>	14
THE COLLAGEN-CHITOSAN MATRIX FOR CULTIVATION AND DIFFERENTIATION OF EMBRYONIC STEM CELLS IN THE NEURONAL NATURE CELLS. MARKERS INVESTIGATION <i>Bolshakov I.N., Ereemeev A.V., Sheina J.I., Polstjanov A.M., Karapetjan A.M., Ignatov A.V., Krivopalov B.A., Kaptjuk G.I.</i>	18
THE INFLUENCE OF FEMTOSECOND LASER RADIATION ON PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS IN TUMOR TISSUE IN AN EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER <i>Voronova O.S., Gening T.P., Svetukhin V.V.</i>	24
FREQUENCY OF RISK FACTORS CHRONIC NOT INFECTIOUS DISEASES AMONG THE PERSONS OF YOUNG AGE LIVING IN ECOLOGICALLY ADVERSE REGION <i>Gilvanova E.R., Kildibekova R.N.</i>	28
REGULATORY ADAPTIVE STATUS OF THE PATIENTS WITH THE CHRONIC KIDNEY FAILURE ON THE PRE-DIALYSIS STAGE <i>Gudovich M.Y., Abuschkevich V.G.</i>	31
IMPACT OF GENERAL MAGNETOTHERAPY AND HBO IN LIQUORODYNAMICS CONDITION ON THE CHILDREN NEONATAL PERIOD WITH CEREBRAL ISCHEMIA <i>Davydov N.F., Denisova O.I.</i>	35
ENTEROSORBENTIAL AND EXTRACORPOREAL CORRECTION HOMEOSTATIC CHANGES IN THE TREATMENT OF THE ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY WITH ENDOTOXICOSIS <i>Dibirov M.D., Kostyuchenko M.V., Elinson V.M., Lyamin A.N.</i>	39
MODERN ORGANIZATIONAL-TECHNICAL DECISIONS OF INCREASE OF AVAILABILITY OF SPECIALIZED MEDICAL AID <i>Koliado V.B., Kostin V.I., Dorofeev U.U., Vershinina T.V.</i>	43
THE ANTIOXIDATIVE BLOOD STATUS UNDER PHYSICAL ACTIVITIES AND ITS CORRECTION <i>Korniyakova V.V., Konway V.D., Fomina E.V.</i>	47
NEW PROSPECTS IN PRESERVATION OF THE BOTTOM EXTREMITIES AT PATIENTS WITH AN ATHEROSCLEROSIS AGAINST A DIABETES <i>Krivoshchekov E.P., Boklin A.A., Nemchenko I.A., Dmitrieva I.A., Seredina G.I.</i>	52
THE SOME QUESTIONS OF MANAGEMENT OUT-PATIENTS DEPARTMENT AND POLYCLINIC INSTITUTION PROVIDING MEDICAL SERVICE FOR SENIORS <i>Kunitzyna N.M.</i>	55
EXPRESSION OF CELL ADHESION MOLECULES OF CADHERIN COMPLEX AND THEIR ROLE IN DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES <i>Makhneva N.V., Beletskaya L.V.</i>	59

LAKTOBATSIL AUTOTRANSPLANTATION IN RESTORING THE INDIVIDUAL WOMAN'S VAGINA BIOCEANOSIS	
<i>Melnikov V.A., Stulova S.V., Tyumina O.V., Denisova N.G., Schukin V.Y.</i>	64
WAY OF ABDOMINAL HERNIA REPAIR	
<i>Mishustin A.M., Dolzhikov A.A., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Bitenskaya E.P., Linkov N.A.</i>	68
CORRELATION BETWEEN MICROCIRCULATION AND INDICATORS OF BLOOD GASES AT PREECLAMPSIA	
<i>Moiseeva I.V., Panfilova L.S., Kondratenko O.V.</i>	73
THE ROLE OF CASPAZA 9 IN REALIZATION OF APOPTOSIS PROCESSES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOLEUKEMIA	
<i>Ovsyannikova E.G., Naksthoeva E.B., Zaklyakova L.V., Levitan B.N.</i>	76
CANCER OF PROSTATAE IN STRUCTURE OF AGE PATOLOGY	
<i>Pavlova T.V., Bessmertny D.V., Komisov A.A., Ilnichkiy A.N., Kunicina N.M., Pavlov I.A.</i>	81
HYSTEROSCOPIC CHARACTERISTICS OF ENDOMETRII FOR WOMEN WITH EARLY-TERM PREGNANCY LOSSES	
<i>Petrov Y.A.</i>	85
PATHOGENIC MYCOPLASMA POTENTIAL EPIDEMIOLOGICALLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY DISEASES OF URINOGENITAL TRACT	
<i>Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S., Magomedova A.M., Nesterov A.S.</i>	89
OPTIMIZATION OF DIETARY MEN IN PRECONCEPTION PHASE	
<i>Radchenko O.R., Frolova O.A., Safiullina Z.F., Karpova M.V.</i>	93
IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC LOCAL IMMUNOLOGY HOMEOSTASIS MUCOSAL LAYER IN GASTROINTESTINAL TRACT	
<i>Reva I.V., Usov V.V., Lomakin A.V., Kovaleva I.V., Grigoryan L.A., Nishikura K., Adgioka T., Yamamoto T., Reva G.V.</i>	98
EFFECT OF AMLODIPINE ON REGULATORY-ADAPTIVE STATUS IN PATIENTS WITH STAGE I-II ESSENTIAL HYPERTENSION	
<i>Samorodskaya N.A., Bocharnikova M.I., Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N.</i>	111
DISTRIBUTION OF KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTORS AND THEIR HLA LIGAND IN THE RUSSIAN POPULATION	
<i>Sokolova Y.V., Bubnova L.N., Pavlova I.E., Bessmeltsev S.S.</i>	115
ABACTERIAL CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME AT MEN AS MULTIDISCIPLINARY PROBLEM	
<i>Tyuzikov I.A., Ivanov A.P.</i>	121
INCIDENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF VASCULAR ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER VASCULAR ANOMALIES OF THE KIDNEY CANCER PATIENTS	
<i>Frolova V.E., Maximov A.Y., Demidova A.A., Shubin B.V.</i>	125
STATE OF SITUATIONAL ANXIETY, REAL AND IDEAL «I» WITH OSTEOPOROSIS AND FRACTURES IN THE PROCESS OF REHABILITATION	
<i>Chvostova S.A.</i>	128
OPTIMISATION OF THERAPY PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION FROM A POSITION OF INCREASE OF ADHERENCE TO TREATMENT	
<i>Shulenin K.S., Morozov S.L., Kulikov A.N., Smirnov S.V., Potapov E.A.</i>	135

IMMUNOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL MUCOSA
WHEN ODONTOPREPARATION AND TOBACCO SMOKING

*Scheglov A.V., Zagorodnaya E.B., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M.,
Oskolsky G.I.* 139

Biological sciences

THE COMPARATIVE ANATOMIC MORPHOLOGICAL STUDY FLOWER
OF TRIFOLIUM L. SPECIES

Belashova O.V., Shpanko D.N. 143

INTERRELATION BETWEEN INDICES OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AS INNOVATIVE
WAY TO ASSESS FUNCTIONAL OPPORTUNITIES OF SPORTSMEN

Vanyushin Y.S., Vanyushin M.Y. 148

PEROXIDE HYDROGEN FORMATION AND OXIDIZING STRESS DISPLAY IN WOOD
PLANTS LEAVES IN THE INDUSTRIAL POLLUTION CONDITIONS

Garifzyanov A.R. 151

COAGULATION ACTIVITY OF BLOOD PLASMA AND ITS LIMITING MECHANISMS
IN CALVES IN THE DAIRY SUPPLY PHASE

Zavalishina S.Y., Medvedev I.N. 156

PIGMENT APPARATUS OF SOME SPECIES OF HIGHER PLANTS OF COASTAL ZONE
OF ARCTIC TIDAL SEAS

Markovskaya E.F., Sergienko L.A., Starodubtceva A.A. 160

TECHNOLOGY OPTIMIZATION MOTOR RUNNING AND THE INDIVIDUALIZATION
OF KONSTITUTIONAL APPROACH IN PHYSICAL EDUCATION STUDENTS

Nikolaev V.S., Schankin A.A., Kosheleva O.A., Cherepakhin D.A. 164

EFFICIENCY OF PROCESSING OF WOOD GREENS OF THE FIR VARIOUS METHODS

Pankiv O.G., Demina L.N., Parshikova V.N., Stepen R.A. 168

MATHEMATICAL MODEL OF COMPLEMENT SYSTEM ACTIVATION
WITH THE PARTICIPATION OF CONTACT SYSTEM OF BLOOD COAGULATION

Shavlyugin E.A., Khanin M.A. 172

Pharmaceutical sciences

STUDY OF ASSORTMENT ANTIVIRAL EYE MEDICINAL FORMS

Zhilyakova E.T., Novikova M.Y., Novikov O.O., Tkachewa, A.S., Pridachina D.V. 179

Scientific reviews

A NEW GENERATION OF PROBIOTIC FODDER ADDITIVES

*Ushakova N.A., Nekrasov R.V., Pravdin V.G., Kravtsova L.Z.,
Bobrovskaya O.I., Pavlov D.S.* 184

RESPIRATORY PROTECTION DURING BRONCHOSCOPY

Shteiner M.L. 193

RULES FOR AUTHORS 200

УДК 612.22

ВЛИЯНИЕ ИНЕРТНЫХ ГАЗОВ АРГОНА И КРИПТОНА НА ПОГЛОЩЕНИЕ КИСЛОРОДА В ЗАМКНУТОМ ПРОСТРАНСТВЕ У КРЫС

Ананьев В.Н.*ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН»,
Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

В работе изучена динамика потребления кислорода крысами в замкнутом пространстве при заполнении воздухом, аргоном и криптоном. Замена азота в воздухе замкнутой камеры на инертные газы (аргон, криптон) замедляет динамику потребления кислорода. Потребление кислорода организмом крысы в замкнутом пространстве в конце опыта, по отношению потребления кислорода в начале опыта, уменьшается в два раза в кислородно-азотной (20% – кислорода, 80% – азота) газовой среде. В кислородно-аргоновой (20–80%) газовой среде эта величина потребления кислорода уменьшается в 3 раза, а в кислородно-криптоновой (20–80%) газовой среде уменьшается в 5 раз.

Ключевые слова: потребление кислорода, замкнутое пространство, кислород, азот, аргон, криптон, крысы

EFFECT OF INERT GASES ON ARGON AND KRYPTON ABSORPTION OF OXYGEN IN THE CLOSED SPACE IN RATS

Ananay V.N.*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

We studied the dynamics of oxygen consumption by rats in a closed space is filled with air, argon and krypton. Replacement of nitrogen in the air of a closed chamber for inert gases (argon, krypton) slows down the dynamics of consumption ki sloroda. Body oxygen consumption of rat in a confined space at the end of the experience relative oxygen consumption at the beginning of the experience is reduced by half in the ki-slorodno-nitrogen (20% – oxygen, 80% – nitrogen) gas environment. In the oxygen-argon (20–80%) gas environment, this value decreases oxygen consumption by a factor of 3, and ki-slorodno-krypton (20–80%) gas atmosphere is reduced by 5 times.

Keywords: oxygen consumption, an enclosed space, oxygen, nitrogen, argon, krypton, rat

Само название – «инертные газы» предполагает, что они не будут влиять на живые организмы. Но известно, что газ азот под давлением у аквалангистов вызывает «азотное опьянение» [9], газ ксенон вызывает даже наркоз [3]. Газ аргон эффективен для составления пожарно-безопасных газовых смесей с низким содержанием кислорода [7]. Изучение потребления кислорода в замкнутом пространстве может моделировать ситуации нахождения человека в космическом корабле, подводной лодке, ситуации после землетрясений при разрушении и изоляции человека, при производственных работах в емкостях и другие ситуации. Потребление кислорода организмом является одной из главных функций живой природы [6, 8]. Больше потребление кислорода организмом при его адаптации к внешней среде приводит к выработке большего количества энергии и улучшает выживание. В различные периоды жизни на Земле количество кислорода в атмосфере значительно менялось [2; 5]. Поэтому можно предположить, что в организме остались работоспособными системы, которые включаются при низких концентрациях кислорода и переключают работу организма на особый, пока нам не известный режим работы.

В настоящее время достаточно подробно изучен вопрос потребления кислорода в покое и при физической нагрузке [1; 4; 8]. Но сравнительно мало данных о динамике потребления кислорода в заведомо замкнутом пространстве при его потреблении организмом до предельного уровня. Нет комплексных полных данных потребления кислорода в замкнутом пространстве камеры до его полного потребления организмом при заполнении камеры аргоном, криптоном [4; 7; 8]. Поэтому целью этой работы было исследование динамики потребления кислорода в замкнутом пространстве у крыс в среде различных инертных газов.

Методы и методы исследования

В опытах использовались лабораторные животные крысы. Крыса помещалась в изолированную газонепроницаемую камеру, которая имела штуцеры входа газа и выхода. Камера заполнялась воздухом, воздух прокачивался воздушным насосом через датчики кислорода и опять возвращался в камеру. Таким образом, концентрация кислорода постепенно уменьшалась. С датчиков газа напряжение преобразования подавалось на аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и вводилось и регистрировалось на компьютере. Частота записи измерения показаний была равна одной секунде. В каждой точке проводилось 100 измерений, записывалась средняя величина, определялись различные статистические

показатели. С помощью программного обеспечения определялось количество потребленного кислорода в одну минуту на кг веса в минуту и другие параметры. Когда компьютер показывал, что потребление кислорода в течение 2–3 мин не возрастает, раздавался сигнал тревоги, в камеру закачивали воздух и опыт прекращался, что предотвращало гибель животного. В результате мы полностью исключили потерю животных в опыте. Для исследования брали газовые смеси – воздух (азота 80%, кислорода 20%), кислородно-аргоновую смесь (кислорода 20%, аргона 80%), кислородно-криптоновую смесь (кислорода 20%, криптона 80%). Выдыхаемый углекислый газ накапливался пропорционально потреблению кислорода, не удалялся из камеры, его концентрация постоянно регистрировалась вместе с кислородом компьютером. Данные по изменению концентрации углекислого газа не представлены в настоящей работе.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры воздухом показал, что в первые 1–10 мин опыта потребление кислорода (рис. 1) составило 26,3 мл/кг/мин.

При дальнейшем продолжении опыта на 25–50 мин потребление кислорода уменьшилось в два раза и составило 13,8 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода в воздухе камеры за 50 мин составила 16,7 мл/кг/мин (см. рис. 1). Соотношение максимального поглощения кислорода в начале опыта и в конце опыта составило $26,3/13,8 = 1,9$ раза.

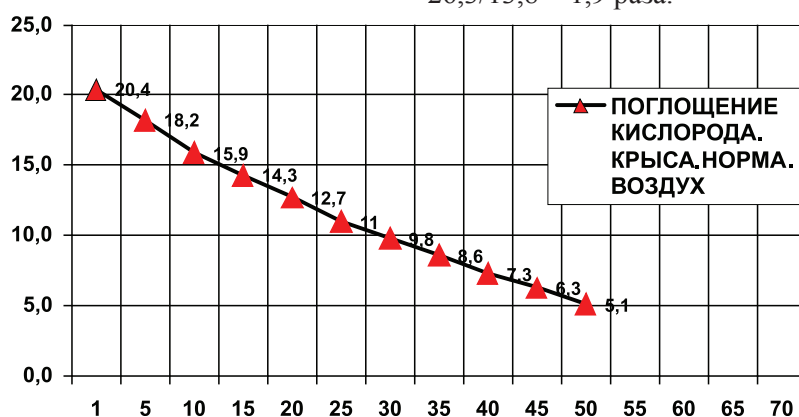


Рис. 1. Поглощение кислорода в замкнутой камере в среде воздуха (азот 80%, кислород 20%).

По оси абсцисс: – время опыта, мин.

По оси ординат: – концентрация кислорода, %, в камере с крысой

Анализ результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры аргоном показал, что в первые 1–15 мин опыта потребление кислорода (рис. 2) составило 21,4 мл/кг/мин. При дальнейшем продолжении опыта на 50–60 мин потребление

кислорода уменьшилось в три раза и составило 7 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода за 60 минут составила 14,62 мл/кг/мин. Соотношение максимального поглощения кислорода в аргоне в начале опыта и в конце опыта составило $21,4/7 = 3$ раза.

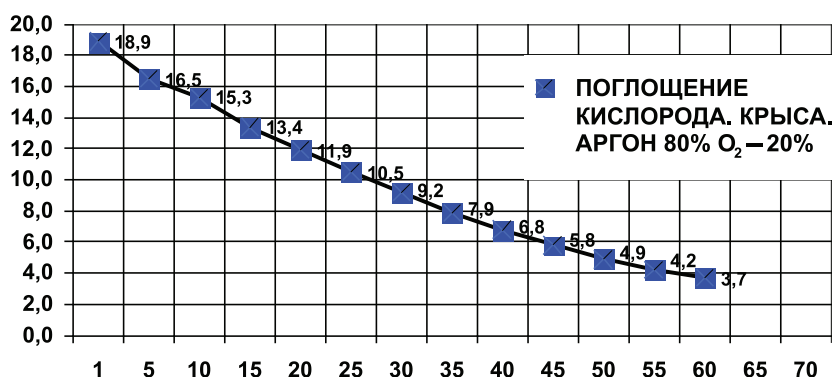


Рис. 2. Поглощение кислорода в замкнутой камере в среде аргона (аргон 80%, кислород 20%).

По оси абсцисс: – время опыта, мин.

По оси ординат: – концентрация кислорода, %, в камере с крысой

Газ криптон не используется водозлазами. При его применении не наступает наркоза, как при применении ксенона.

Поэтому его действие на живые объекты мало изучено и область его полезного применения пока не определена. Анализ

результатов опытов определения потребления кислорода у крыс при заполнении изолированной камеры криптоном пока-

зал, что в первые 5–25 минут опыта потребление кислорода (рис. 3) составило 21,06 мл/кг/мин.

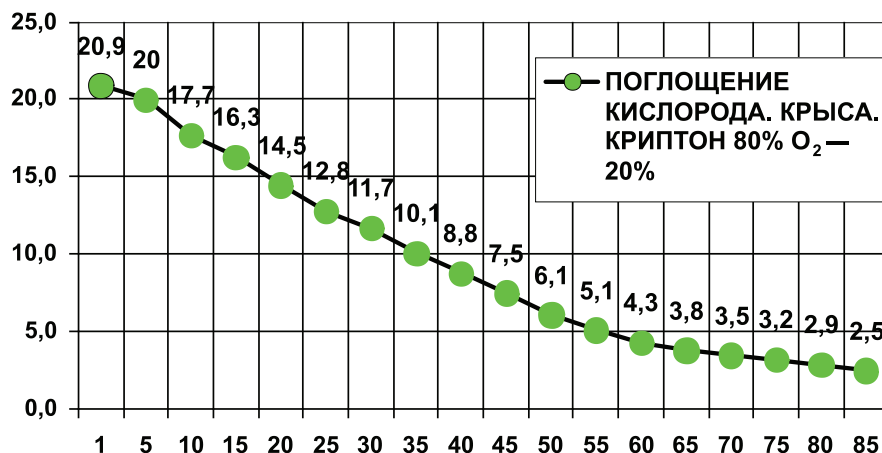


Рис. 3. Поглощение кислорода в замкнутой камере в среде криптона (криптон 80%, кислород 20%). По оси абсцисс: – время опыта, мин. По оси ординат: – концентрация кислорода, %, в камере с крысой

При дальнейшем продолжении опыта на 60–85 мин потребление кислорода уменьшилось в 5 раз и составило 4,21 мл/кг/мин. Средняя величина поглощения кислорода в крип-

тоне за 85 мин составила 12,8 мл/кг/мин. Соотношение максимального поглощения кислорода в криптоне в начале опыта и в конце опыта составило $21,06/4,21 = 5,13$ раза.

Величины потребления кислорода в начале опыта мл/кг/мин (1–15 % времени), средняя величина потребления кислорода за весь опыт, потребление кислорода в конце опыта, мл/кг/мин, (80–100 % времени опыта)

	Начало опыта, мл/кг/мин	Средняя (по всему опыту)	В конце опыта, мл/кг/мин	Соотношение Max/min (начало/конец)
Норма воздух	26,3	16,7	13,8	2
Аргон	21,4	14,62	7	3
Криптон	21,06	12,8	4,21	5,13

Заключение

Результаты проведенных исследований (таблица) позволили получить новые данные по эффектам действия измененных газовых сред (кислородно-аргоновой среды и кислородно-криптоновой среды).

В результате проведенного исследования установлено, что аргон способствует более продолжительному выживанию в замкнутом пространстве (по сравнению с воздухом) при утилизации кислорода до минимума за счет уменьшения потребления кислорода. Таким же свойством, более выраженным, обладает и криптон. Полученные данные могут составить основу для исследования уменьшения потребления кислорода у человека, что является одним из базовых элементов по изучению гипобии.

Список литературы

1. Дудко В.А., Соколов А.А. Моделированная гипоксия в клинической практике. – Томск, 2000.
2. Бгатов В.И. История кислорода земной атмосферы. – М., 1985.
3. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.И. Ксенон в анестезиологии. – М., 2000.

4. Вдовин А.В., Ноздрачева Л.В., Павлов Б.Н. Показатели энергетического метаболизма мозга крыс при дыхании гипоксическими смесями, содержащими азот или аргон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – № 6. – С. 618–619.

5. Еськов К.Ю. Удивительная палеонтология: история Земли и жизни на ней. – М., 2008.

6. Павлов Б.Н., Солдатов П.Э., Дьяченко А.И. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах // Авиационная и экологическая медицина. – 1998. – Т.32, № 4. – С. 33–37.

7. Павлов Н.Б. Аргон – биологически активный компонент газовой среды // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2006. – №6. С. 15–18.

8. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. – М., 1977. – Т. 1.

9. Смолин В.В., Соколов Г.М., Павлов Б.Н., Демчишин М.Д. Глубоководные водолазные спуски и их медицинское обеспечение. – М., 2004. – Т.2.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 04.08.2011.

УДК 616.71-089.844

**ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ****Башук В.В., Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Колесников Д.А.,
Гончаров И.Ю., Нестеров А.В.***ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет», Белгород, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru*

Показано, что сканирующая микроскопия, как электронная с применением микроэлементного анализа, так и зондовая, может служить дополнительным тестом для диагностики рака предстательной железы, что имеет актуальное значение в гериатрии с учетом возраста пациентов. В этом контексте изучение вопросов старения занимает одно из ведущих мест в современной науке, что связано с увеличением продолжительности жизни и соответственно увеличением численности людей пожилого возраста. Важной причиной нарушения репродуктивного здоровья являются заболевания репродуктивной системы. Патология предстательной железы, в том числе рак предстательной железы, занимает при этом одно из первых мест. Особое значение при изучении морфогенеза онкозаболеваний приобретают новые, инновационные методы диагностики, которые как значительно дополняют уже имеющиеся, так и создают основу для создания новых способов лечения.

Ключевые слова: возрастная патология, рак, предстательная железа**INNOVATIVE METHODS AGE PATHOLOGY****Bashuk V.V., Pavlova T.V., Bessmertny D.V., Kolesnikov D.A.,
Goncharov I.Y., Nesterov A.V.***Belgorod State University, Belgorod, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru*

It is shown that scanning microscopy, as with the use of an electronic trace-element analysis and the probe can serve as an additional test for the diagnosis of prostate cancer that has relevance in geriatric patients according to age. In this context, the study of aging is one of the leading places in modern science, which is associated with increased life expectancy and, accordingly, increasing numbers of older people. An important reason for reproductive health disorders are diseases of reproductive system. The pathology of the prostate, including prostate cancer is thus one of the first places. Of particular importance in studying the morphogenesis of cancers acquire new and innovative diagnostic methods, which are as much complementary to existing ones, and provide a basis for new treatments.

Keywords: age pathology, cancer, prostate

Инновационные методы исследования приносят новые данные в различные области медицины. В этом контексте изучение вопросов старения занимает одно из ведущих мест в современной науке, что связано с увеличением продолжительности жизни и соответственно увеличением численности людей пожилого возраста. По сравнению с 1900 годом число мужчин в мире в возрасте старше 65 лет увеличилось в 7 раз, а в возрасте старше 85 лет – в 31 раз. При этом сохраняется разница в продолжительности жизни мужчин и женщин, она составляет в среднем 8,5 года (в России эта разница достигает тринадцати лет), что требует изучения вопросов старения у мужчин с целью поиска возможных методов преодоления данного разрыва. Несмотря на все успехи медицины, этот разрыв пока имеет тенденцию к увеличению. Старение человека ассоциировано со снижением репродуктивной функции организма. Важной причиной нарушения репродуктивного здоровья являются заболевания репродуктивной системы. Патология предстательной железы, в том числе рак предстательной железы (РПЖ), занимает при этом одно из первых мест.

РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний у мужчин, особенно, в пожилом возрасте [2, 5]. По среднему показателю в различных странах и регионах мира РПЖ занимает 4-е место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ в последнее время неуклонно возрастает. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией составляет 21,4 на 100000 населения. Прирост с 1996 по 2006 г. составил 94,84% при среднегодовом темпе прироста 6,9% [1, 3, 4]. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в клиническую практику ПАС-мониторинга, частота выявления запущенных форм РПЖ в России остается высокой. По данным за 2008 г., РПЖ IV стадии, при которой радикальное лечение невозможно, верифицирован у 21% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 37% больных [6, 7].

Морфологическая картина рака достаточно разнообразна. Так, в подавляющем большинстве случаев (от 95 до 97%) РПЖ представлен аденокарциномой, происходящей из ацинарного эпителия. Большинство поражений возникает в периферической зоне предстательной железы. Примерно

в 20–25 % аденокарцинома возникает в переходной зоне. Помимо этого, встречается протоковый или эндометриоидный рак. Для него характерен обильный папиллярный рост в протоки предстательной железы. Для постановки этого диагноза «муцинозная аденокарцинома» более 25 % желез должны содержать слизь. Реже встречаются перстневидноклеточный и мелкоклеточный РПЖ [6]. Переходноклеточный рак происходит из главных протоков предстательной железы, лежащих вблизи мочеиспускательного канала. Возможны также как непосредственный переход рака мочевого пузыря, так и отдельный очаг злокачественного роста в предстательной железе. Саркомы предстательной железы встречаются редко. У взрослых преобладают лейомиосаркомы. Рабдомиосаркомы обычно наблюдают в педиатрической практике. Также встречаются метастазы рака толстой кишки, легкого, меланомы, лимфомы, плазмоцитомы. Дисплазия предстательной железы – это пролиферация железистого эпителия с разной степенью атипии. При умеренной и тяжелой дисплазии РПЖ развивается в 30–40 % случаев, не обязательно на месте дисплазии [6].

Особое значение при изучении морфогенеза онкозаболеваний приобретают новые, инновационные методы диагностики, которые как значительно дополняют уже имеющиеся, так и создают основу для создания новых способов лечения.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение РПЖ с помощью методов сканирующей микроскопии.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Белгородского областного онкологического диспансера. В него вошло 125 больных РПЖ, пролеченных в 2006–2010 гг. Наиболее часто встречались следующие комбинации методов лечения: кастрация (хирургическая или медикаментозная) совместно с антиандрогенами или без них, кастрация совместно с лучевой терапией, кастрация совместно с ТУР простаты и лучевой терапией, радикальная простатэктомия. 25 из 125 отобранных больных была проведена радикальная простатэктомия. Остальным – пункционная биопсия. Пункция проводилась трансректально под УЗИ контролем либо пальпаторно при выраженных изменениях в предстательной железе стандартным пистолетным методом. Толщина получаемых тканевых столбиков составляла около 3 мм.

После операции проводился забор материала для световой и растровой электронной микроскопии. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «TOPIC-T» CETI (Нидерланды). Для ультрамикроскопического исследования вырезались прооперированные участки $0,5 \times 0,5 \text{ см}^2$, которые затем фиксировали в смеси глутаральдегида на 0,15 М фосфатном буфере. Затем пробы просматривали под растровым микроскопом FEI Quanta 200 3D (Нидер-

ланды-Чехия). Определяли следующие макро- и микроэлементы (углерод, кислород, калий, кальций, натрий, магний, фосфор, сера, железо, азот). Для зондовой сканирующей микроскопии после предварительного просмотра срезов в световой микроскоп выбирали необходимые парафиновые блоки (25 случаев). После целевого просмотра проводили съемку и морфометрический анализ. Атомно-силовая микроскопия проведена на сканирующем зондовом микроскопе Ntegra-Aura (Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

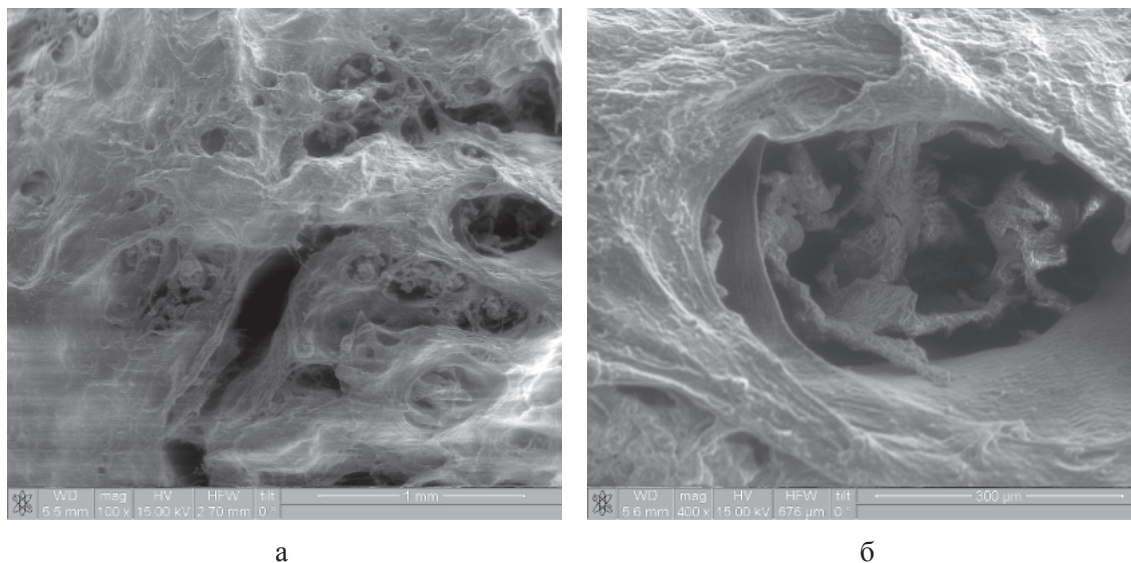
Возраст больных составил:

- 41–50 – 4 пациента;
- 51–60 – 24 пациента;
- 61–70 – 49 пациентов;
- 71–80 – 49 пациентов;
- 81 и более – 4 пациента.

При изучении среднестатистических данных возраст больных составил $68,5 \pm 0,3$ года. У более чем 60 % больных на момент постановки диагноза установлена III и IV стадия заболевания. В 18 % случаев диагноз РПЖ устанавливался при повторной ПАБ простаты.

При этом преимуществе наблюдались: аденокарцинома в 56 %, мелкоацинарный рак – в 34 %, дифференцированный рак в 3 %, высокодифференцированный рак 4 %, умереннодифференцированный рак – 3 %. При аденокарциноме простаты опухоль представляла собой плотный узел беловато-серого или желтоватого цвета, иногда содержащий мелкие кисты. Границы узла зачастую размыты. Гистологически видно, что опухоли были преимущественно представлены мелкоацинарным темноклеточным вариантом (70 %), когда мелкие ацинарные структуры располагались в хорошо выраженной строме. Это подтверждается и с помощью растровой электронной микроскопии. В крупноацинарных карциномах предстательной железы железистые структуры могут быть образованы одним слоем кубических или высоких призматических клеток, или местами скопления их в несколько слоев, иногда с формированием папиллярных структур. На общем фоне выделяются скопления клеток, неправильно овальной формы, рыхло соединенных между собой.

При изучении рака предстательной железы при помощи сканирующей микроскопии были видны ветвистые структуры. От них отходили образования в виде сопочков, сформированные атипичными полиморфными клетками со слабыми связями между ними. Выявлена неплотная связь между опухолевыми клетками, которые способствуют образованию опухолевого эмбола.



а

б

Рис. 1. Фрагмент аденокарциномы предстательной железы. В полостях – ветвистые структуры, состоящие из опухолевых клеток:

б – (ув. $\times 400$) фрагмент рис. а (ув. $\times 100$). Растровая электронная микроскопия

Причем, чем меньше размер клеток, тем теснее они были связаны между собой за счет клеточных контактов. Четко прослеживалось прорастание капсулы органа, что способствовало росту опухоли. Зондовая сканирующая микроскопия показала не только количественную характе-

ристику полиморфных опухолевых клеток ($0,4\text{--}1,3\text{ }\mu\text{m}$), но и их архитектуру по отношению друг к другу. Нашими исследованиями было также подтверждено распространение опухоли внутри ткани. Особое значение имеет формирование опухолевого эмбола.

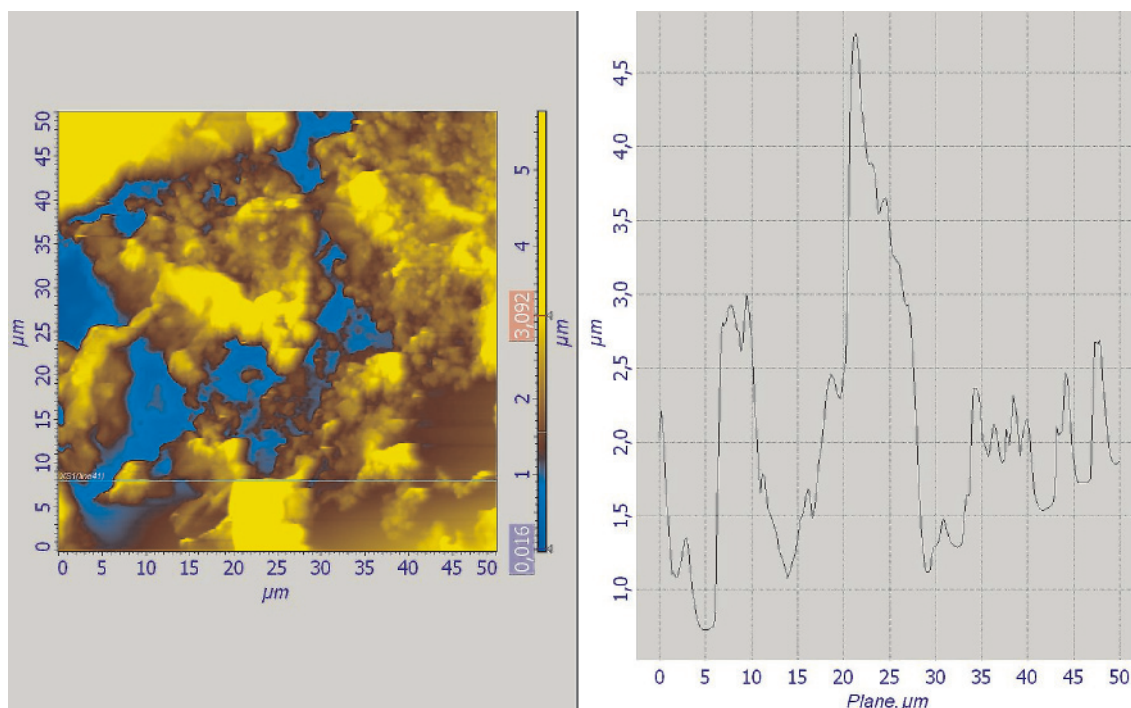


Рис. 2. Фрагмент аденокарциномы предстательной железы. В полостях – ветвистые структуры, состоящие из опухолевых клеток. Атомносиловая лаборатория

Распределение макро- и микроэлементов
в опухолевом узле

Элемент	Опухолевый узел	Ткань предстательной железы вне опухолевого узла
C	$30,28 \pm 1,25$	$41,32 \pm 1,02$
O	$21,19 \pm 1,51$	$31,97 \pm 1,52$
Mg	$12,08 \pm 0,03$	$8,4 \pm 0,02$
Si	$19,05 \pm 1,05$	$11,12 \pm 1,25$
Ca	$0,22 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,05$
Total	100	100

Нами показано, что в участках паренхимы предстательной железы, не поврежденных в результате опухолевого роста, содержание углерода составляло $41,32 \pm 1,02$, тогда как в опухолевом узле его число снижалось до $30,28 \pm 1,25$. Содержание кислорода, также снижено: с $31,97 \pm 1,52$ до $21,19 \pm 1,51$. Достоверно увеличивается количество магния: с $8,4 \pm 0,02$ до $12,08 \pm 0,03$, а калия — с $0,09 \pm 0,05$ до $0,22 \pm 0,01$.

Таким образом, нами было показано, что сканирующая микроскопия, как электронная с применением микроэлементного анализа, так и зондовая, может служить дополнительным тестом для диагностики рака предстательной железы, что имеет актуальное значение в гериатрии с учетом возраста пациентов.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г. Безруков Е.А. Шестищев П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. – М., 2006. – №2. – С. 45–54.
2. Бессертный Д.В., Павлова Т.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы // Научные ведомости БелГУ. – 2009. – №12 (67), Вып. 8. – С. 68–70.
3. К вопросу об эпидемиологии рака предстательной железы в России / Н.А. Лопаткин, Н.Н. Поповкин, И.В. Зиборова и др. // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. – Омск, 2003. – С. 27–30.
4. Итоги 5-летнего скрининга рака предстательной железы / Б.П. Матвеев, Л.Е. Комарова, Б.В. Бухаркин и др. // Урология. – М., 2003. – №1. – С. 6–10.
5. Павлова Т.В., Бессертный Д.В., Павлов И.А. Современные аспекты лечения и оценки качества жизни пожилых больных раком предстательной железы // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – №22 (93), Вып. 12/1. – С. 67–70.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. – М.: Медицина, 2005. – 424 с.
7. Свиридова Т.В. Цодикова Л.Б. Выживаемость и причины смерти больных раком предстательной железы, получивших различные виды лечения // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. – М., 1999. – С. 113–114.

Рецензенты:

Черфанова Ж.Ю., д.м.н., профессор, зав. неврологическим отделением БОКБ Св. Иоасафа, г. Белгород;

Луценко В.Д., д.м.н., профессор, главный врач МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК 547.995.12:612.014:616-089.843

КОЛЛАГЕН-ХИТОЗАНОВАЯ МАТРИЦА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК В КЛЕТКИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ. МАРКЕРНЫЙ АНАЛИЗ

Большаков И.Н., Еремеев А.В., Шеина Ю.И., Полстяной А.М., Карапетян А.М., Игнатов А.В., Кривопапов В.А., Каптюк Г.И.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: bol.bol@mail.ru;

Красноярский центр репродуктивной медицины, Красноярск;

Институт биофизики СО РАН, Академгородок, Красноярск;

Институт общей генетики им. Вавилова РАН, Москва

В работе использован базовый полиионный комплекс, состоящий из нано-микроструктурированного аскорбата хитозана с молекулярной массой 695 kDa и степенью деацетилирования 98%, содержащий солевые анионные формы хондроитинсерной кислоты, гиалуроновой кислоты, гепарин, сывороточный фактор роста крупного рогатого скота «адгелон», кондиционированную среду от мышинных эмбриональных нейрональных клеток, нейрональную добавку N2, ретиноевую кислоту. Результаты показали, что присутствие в матрицах кондиционированной среды, полученной от эмбриональных нейрональных клеток, или среды с добавлением N2 компонента, стимулирует после 5-7 дня культивирования эмбриональные стволовые клетки к экспрессии маркеров, характерных для нейрональных клеток (нейрофиламента, нестина, глиального фибриллярного кислого протеина), и формирует их морфологию.

Ключевые слова: коллаген-хитозановая матрица, эмбриональные стволовые клетки, нейрональное микроокружение, предшественники нейрональных клеток, нестин, нейрофиламент, глиальный фибриллярный кислый протеин

THE COLLAGEN-CHITOSAN MATRIX FOR CULTIVATION AND DIFFERENTIATION OF EMBRYONIC STEM CELLS IN THE NEURONAL NATURE CELLS. MARKERS INVESTIGATION

Bolshakov I.N., Eremeev A.V., Sheina J.I., Polstjanoi A.M., Karapetjan A.M., Ignatov A.V., Krivopalov B.A., Kaptjuk G.I.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky,

Krasnoyarsk, e-mail: bol.bol@mail.ru;

Centre of reproductive medicine, Krasnoyarsk;

Biophysics Institute of Siberian Division Russian Academy of Science, Krasnoyarsk;

N.I. Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Science, Moscow

In work is used the base polyionic complex – nano-microstructured chitosan ascorbate with molecular weight 695 kDa and deacetylation degree of 98% containing salt forms of chondroitin sulfate acid, hyaluronic acid, heparin, calf serum factor «adgelon», conditioned from mouse embryonic neuronal stem cells medium, neuronal supplement N2, retinoic acid. The results have showed, that the presence at matrixes of the conditioned medium or environment with addition supplement N2 stimulates after 5-7 days of cultivation the embryonic stem cells to expression markers of neuronal progenitors cells (neurofilament, nestin, GFAP) and forms their morphology.

Keywords: collagen-chitosan matrix, embryonic stem cells, neuronal microenvironment, progenitors neuronal cells, nestin, neurofilament, glial fibrillar acid protein (GFAP)

При решении вопросов первичной хирургической обработки осложненной позвоночно-спинальной травмы, как правило, не ставятся задачи реконструкции спинного мозга, выполняется реконструкция позвонков и решаются задачи стабилизации позвоночника относительно спинного мозга. При постановке задачи реконструкции спинного мозга при его повреждении используют аутологичные стволовые клетки человека, выделенные и культивированные из костного мозга, жировой ткани, периферической крови и других мест дислокации. При этом имплантация клеток осуществляется либо в свободном виде в качестве инъекции в место дислокации травмы спин-

ного мозга или субарахноидально, либо клетки помещаются в гидрогелевую основу и в таком виде вводятся в зону травмы после оперативного доступа через костные элементы позвоночника и обнажения спинного мозга. Результаты таких манипуляций малоудовлетворительны, характеризуются далеко не полной положительной неврологической динамикой, слабым морфологическим контролем реконструкции в виду невозможности использования морфологического материала для анализа. Проблема состоит в отсутствии на сегодняшний день эффективных сертифицированных методов реконструкции миеломалигнейных очагов при спинальной травме с восстановлением

анатомической и функциональной целостности проводящих путей. Предлагаемые методы реконструкции предусматривают использование нейронов, воспитанных в питательных средах, в том числе полученных из эмбриональных стволовых клеток человека (ЭСКч). Проблема состоит в том, что прямое использование ЭСК или их недифференцированных дериватов приводит к образованию тератом. Использование дифференцированных дериватов недостаточно эффективно по причине их низкой массы, непродолжительной жизнеспособности, большой потери при трансляции с подложек в дислокацию травмы, поскольку технология предусматривает элюцию клеток с помощью ферментов, а это существенно усиливает запрограммированную клеточную гибель. Только эффективные биodeградируемые матрицы, создающие благоприятные условия для культивирования и дифференцировки ЭСКч, могут сделать подвижки в этом вопросе.

Примечание. Выполнение технического задания и этапов календарного плана проекта по программе «СТАРТ» ГФС РФП НТС №6746р/9167 от 10.04.2009 г. привело к получению 4 вариантов нейрональных матриц, способных поддерживать длительное время эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) человека и животных (мышей и крыс) в полной питательной среде, переводить их в состояние дифференцировки с получением на 5-е сутки клеток, выставляющих на своей мембране маркеры, характерные для нейрональных (нейрофиламент, MBP, GFAP).

Предлагаемые в настоящей работе подходы к реконструкции спинного мозга при экспериментальной позвоночно-спинальной травме основаны на использовании современных биodeградируемых полисахаридных матриц, содержащих необходимое микроокружение, включая продукты роста и дифференцировки стволовых и нейрональных клеток в предшественники нейрональных клеток для реконструкции спинного мозга с целью восстановления его моторной и сенсорной функций. Сравнение потребительских свойств предлагаемой клеточной матрицы с известными аналогами показало явные преимущества первой в силу отсутствия матриц, удовлетворяющих поставленным задачам. Они заключаются в следующем: высокая биосовместимость, биodeградация, нетоксичность, система переноса информации, создание строгой ориентации волокон инжениринговой ткани при имплантации благодаря жесткой линейной структуре хитозана, регуляция синтеза коллагена, стимуляция раз-

множения пассированных клеток любого генеза, размножение клеток сосудистого эндотелия, новообразование микрососудов, восстановление межклеточного субстрата. Имплантация такой матрицы может быть осуществлена открытым оперативным способом в диастаз спинного мозга.

В Российской Федерации отсутствует технология по получению трехмерных матриц, способствующих направленной дифференцировке с целью использования их для клеточной терапии пациентов. Это подтверждает необходимость создания такой технологии, роль которой заключалась бы в получении клеточных дериватов ЭСК для последующей клеточной терапии, особенно в областях медицины, где бессильны традиционные методы и средства лечения.

Цель исследования – использование коллаген-хитозановой подложки для культивирования и дифференцировки эмбриональных стволовых клеток в клетки нейрональной природы в условиях *in vitro*, проведение маркерного анализа и подтверждение специфичности микроокружения матрицы.

Материалы и методы исследования

Получение нейрональной матрицы. Для создания нейрональных матриц был использован базовый полиионный комплекс, состоящий из нано-микроструктурированного аскорбата хитозана с молекулярной массой 695 kDa и степенью дезацетилирования 98 %, при содержании на 1 г сухого хитозана аскорбиновой кислоты 1,8 г, включающий солевые анионные формы хондроитинсерной (200 мг/г), гиалуроновой (100 мг/г) кислот и гепарина (5 мг/г), сывороточного фактора роста крупного рогатого скота «адгелон» (110 мкг/г). При подготовке хитозана производились следующие манипуляции:

а) 2–3-кратная очистка хитозана: производства «Восток-Бор-1, г. Дальнегорск, растворение в 0,5 % соляной кислоте, фильтрование через стеклянные фильтры №2 и №3, пересаживание геля в 0,15 М раствор гидроокиси натрия;

б) трехкратная отмывка осадка в бидистиллированной воде путем центрифугирования на центрифуге с горизонтальным ротором;

в) повторная очистка хитозана: растворение осадка в 0,5 % растворе соляной кислоты, пересаживание в этиловый спирт (ректификат) в соотношении 1:5, промывка осадка уксусом (чда) через стеклянные фильтры, промывка осадка эфиром (для наркоза) через стеклянные фильтры, высушивание осадка на воздухе;

г) модификация (активация) хитозана (введение активных функциональных групп – дополнительное протонирование первичных аминогрупп): растворение полимера в растворе аскорбиновой кислоты в соотношении 1:1,2–1:1,5 (аскорбат хитозана).

Включение в состав коллаген-хитозанового геля гепарина и сывороточного фактора роста крупного рогатого скота «адгелон» повысило функциональную активность клеток. Было предположено, что культивирование на коллаген-хитозановых матрицах ЭСК

крысы или человека в кондиционированной среде от мышинных эмбриональных нейрональных клеток при добавлении в среду добавки N2 или B27 (нейрональная добавка), а также ретиноевой кислоты может приводить к нейрональной дифференцировке.

Варианты полиионных комплексов.

А. К базовому полиионному комплексу добавляли кондиционированную питательную среду, полученную после культивирования эмбриональных нейрональных клеток мышей.

Б. К базовому полиионному комплексу добавляли кондиционированную питательную среду, полученную после культивирования эмбриональных аллогенных стволовых клеток крыс из жировой ткани животных (ООО «Биоимплант»).

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) получали из бластоцист путем вымывания матки средой DMEM наркотизированного эфиром животного на 4–5-й день после копуляции. Получение внутренней клеточной массы (ВКМ) и дальнейшую экспансию колоний ЭСК проводили согласно протоколу [3, 4].

Получение кондиционированной среды от культивированных эмбриональных нейрональных клеток. Культивирование клеток проводили в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 100 мкг/мл сульфата, 1 mM L-глутамин в флаконах Corning, покрытых желатином. В экспериментах по получению кондиционированной среды от стволовых эмбриональных нейрональных клеток крысы (клетки из головного мозга 17–20-дневных фетусов беспородных крыс после его диспергирования и обработки 0,5% раствором коллагеназы в течение 30 минут в среде DMEM при 37°C) для наращивания клеточной биомассы использовали среду DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 100 мкг/мл канамицина сульфата, 1 mM L-глутамин, в которую дополнительно добавляли еще 4 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF), 1 mM раствора незаменимых аминокислот (Sigma-Aldrich). Наращивание клеточной биомассы при 37°C проводили во флаконах, покрытых 0,1%-м раствором желатина. Сбор среды проводили ежедневно. Состояние клеток оценивали микроскопически. После пересева с помощью 0,5% раствора коллагеназы на матрицы клетки культивировали в среде с добавлением агента нейрональной дифференцировки – N2 компонента согласно инструкции производителя. Среду собирали, фильтровали через 0,22 мкм ацетат-целлюлозный фильтр и в дальнейшем использовали в качестве кондиционированной среды.

Получение губчатой конструкции трансплантата. В дальнейшем осуществляли ковалентное соединение полученной полисахаридной гелевой конструкции с бычьим коллагеновым гелем в соотношении 1:3, лиофильное высушивание глубоко замороженных образцов в установке FC500. Для этого смеси разливали по поддонам из дюраля, толщиной слоя 2 мм, замораживали до –20°C и затем лиофилизировали при давлении 10⁻⁵ Па в течение 8 часов, продукт упаковывали и стерилизовали электронно-лучевым способом (опытные партии нейрональных матриц произведены в ООО «Коллахит» г. Железнодорожск Красноярского края, ген. директор предприятия А.Н. Сапожников). Указанные манипуляции позволили получить нейрональную матрицу размерами 50×50×2 мм, пригодную не только для культивирования и дифференцировки in vitro эмбриональных ство-

ловых клеток в предшественники нейронов и олигодендроцитов животных и человека, но и для прямой трансплантации в разрыв спинного мозга при экспериментальной спинальной травме.

Культивирование и дифференцировка эмбриональных стволовых клеток. Маркерный анализ. При использовании губчатых матриц последние предварительно замачивали в стерильном бикарбонатном буфере для понижения их кислотных свойств. После фазы нейтрализации покрытия промывали трижды стерильным фосфатным буфером Дульбекко (Биолот), помещали во флаконы, а сверху осторожно насливали на них суспензию клеток в среде со всеми компонентами в зависимости от типа клеток.

Эмбриональные стволовые клетки. В экспериментах по культивированию плюрипотентных клеток на раневых покрытиях первоначально для наращивания биомассы использовали основную среду коDMEM с добавлением 10% SR (заменитель сыворотки), 100 мкг/мл канамицина сульфата, 1 mM L-глутамин, 4 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF), 1 mM раствор незаменимых аминокислот и ингибитора Rock киназы 5 нг/мл. Наращивание клеточной биомассы проводили во флаконах, покрытых 0,1%-м раствором желатина. Смену среды проводили ежедневно. Состояние колоний оценивали визуально с помощью микроскопа AxioVert 200. Для оценки поддержания состояния плюрипотентности проводили иммуноцитохимический анализ экспрессии маркеров – oct4, TRA-1-60, SSEA4, cd30. Для дифференцировки эмбриональных клеток в нейрональном направлении их высевали во флаконы в среду со всеми добавками, кроме bFGF, с добавлением ретиноевой кислоты и N2 компонента.

Иммуноцитохимический контроль нейрональной дифференцировки стволовых клеток. Каждые трое суток проводилась формальдегидная фиксация с последующей иммуноцитохимией клеток с помощью антител (все от Abcam, USA) против GFAP – глиального фибриллярного кислого белка (маркер астроцитов), нейрофиламента и нестина. Выявление маркеров осуществляли методом согласно инструкции производителя антител. Ядра клеток окрашивали DAPI (0,1 мкг/мл) 10 мин. Для получения изображений и анализа использовали флуоресцентный микроскоп «Olympus BX-51» и программные продукты «Applied Spectral Imaging» (USA). Для анализа каждого маркера эксперимент повторяли трижды, наращивая по три флакона, в каждом из которых случайным образом выделяли 6 зон для проведения иммуноцитохимии. Микроскопирование проводили по каждой зоне в 30 полях зрения.

Результаты исследования и их обсуждение

Поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Ранее было показано, что культивирование ЭСК на полученных подложках может поддерживать в течение 7 суток нормальное морфологическое состояние колоний плюрипотентных клеток крыс, характерное и для ЭСК человека. Иммуноцитохимическое исследование маркеров плюрипотентности показало в ЭСК, культивируемых на матрице, что клетки экспрессируют ядерные белки oct-4, TRA1-60, cd30 и антиген SSEA4 [2].

Предложенные режимы культивирования эмбриональных стволовых клеток крыс после соответствующей подготовки биodeградируемых матриц позволяют повысить качество и стабильность культивирования, исключить на конечном этапе получения клеточной матрицы обработку клеток ферментами в процессе пассирования при смене питательной среды, повысить прикрепление клеток к поверхности матрицы, а следовательно, предупредить их потерю при пересеве на питательные среды благодаря присутствию в ней хитозанового биополимера, обеспечить получение клеточной матрицы, пригодной для прямой трансплантации.

Известны различные протоколы получения дифференцированных дериватов нейрональных клеток из стволовых. В этих протоколах для переноса клеток с культуральных флаконов используют растворы энзимов (трипсина, коллагеназы, деспазы и т.п.). Эти манипуляции приводят к увеличению уровня апоптоза, клеточной гибели, повреждению поверхностных клеточных рецепторов [1]. Возрастает вероятность контаминации и усложняется процедура трансплантации. В этой связи использование матриц для культивирования и направленной дифференцировки устраняет вышеуказанные проблемы, однако необходимость в использовании дифференцировочных факторов остается. Использование для этой цели рекомбинантных факторов роста и морфогенов при до-

бавлении в матрицу значительно увеличивает ее стоимость, усиливает вероятность иммунного ответа на чужеродный белок. Использование кондиционированной клетками среды в качестве добавки к матрице приводит к устранению вышеуказанных проблем и дает в руки исследователей подложки для культивирования клеток разных типов, в том числе и стволовых. Добавление в базовый полиионный коллаген-хитозановый комплекс кондиционированной среды от эмбриональных нейрональных клеток мышей или кондиционированной среды от культивируемых предшественников нейрональных клеток крыс, а также компонента N2 и ретиноевой кислоты приводило к нейрональной дифференцировке как ЭСК крысы, так и ЭСК человека. Оценивалась возможность таких клеток дифференцироваться в нейрональном направлении.

Анализ экспрессии одного из нейрональных маркеров – нейрофиламента показал, что на первые сутки отсутствуют сигналы флюоресценции по указанному маркеру. На 5-е сутки при культивировании ЭСК в кондиционированной эмбриональными нейрональными клетками среде обнаруживается экспрессия нейрофиламента, а на 7-е сутки – и в клетках, культивируемых в среде с добавлением N2 компонента. Аналогичная картина наблюдалась и в случае определения маркеров GFAP и нестина (рис. 1, 2, 3).

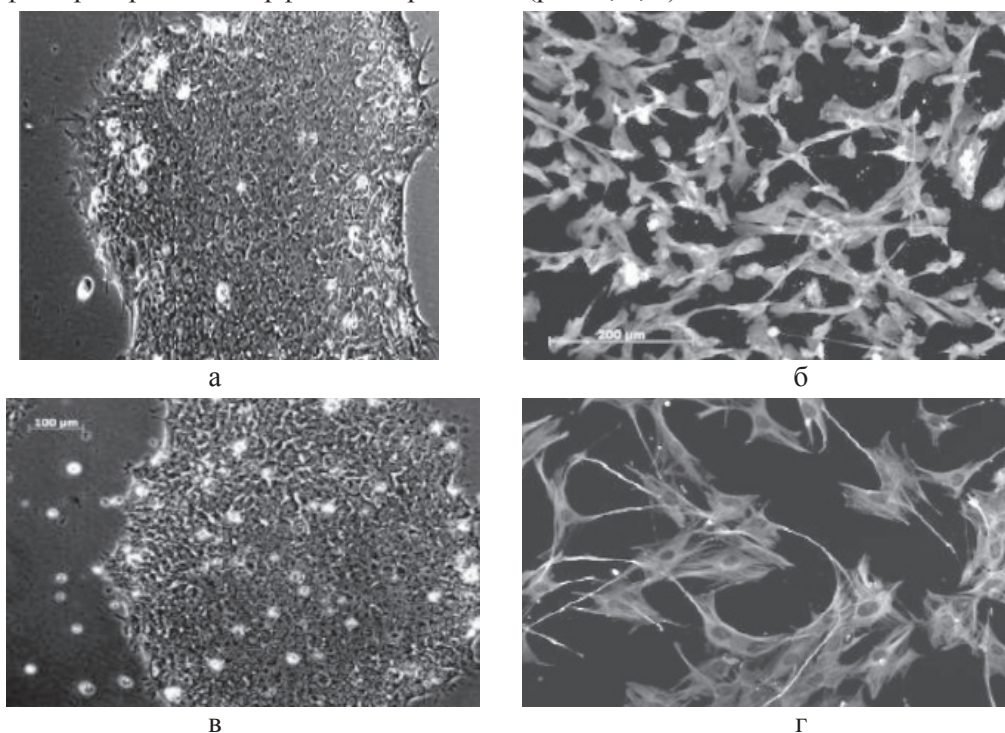


Рис. 1. Фазово-контрастная микроскопия культивируемых ЭСК человека, пассированных на коллаген-хитозановых матрицах в течение 14 дней в присутствии кондиционированной среды: а – 1-й день; б – 14-й день; или при добавлении N2 компонента: в – 1-й день; г – 14-й день

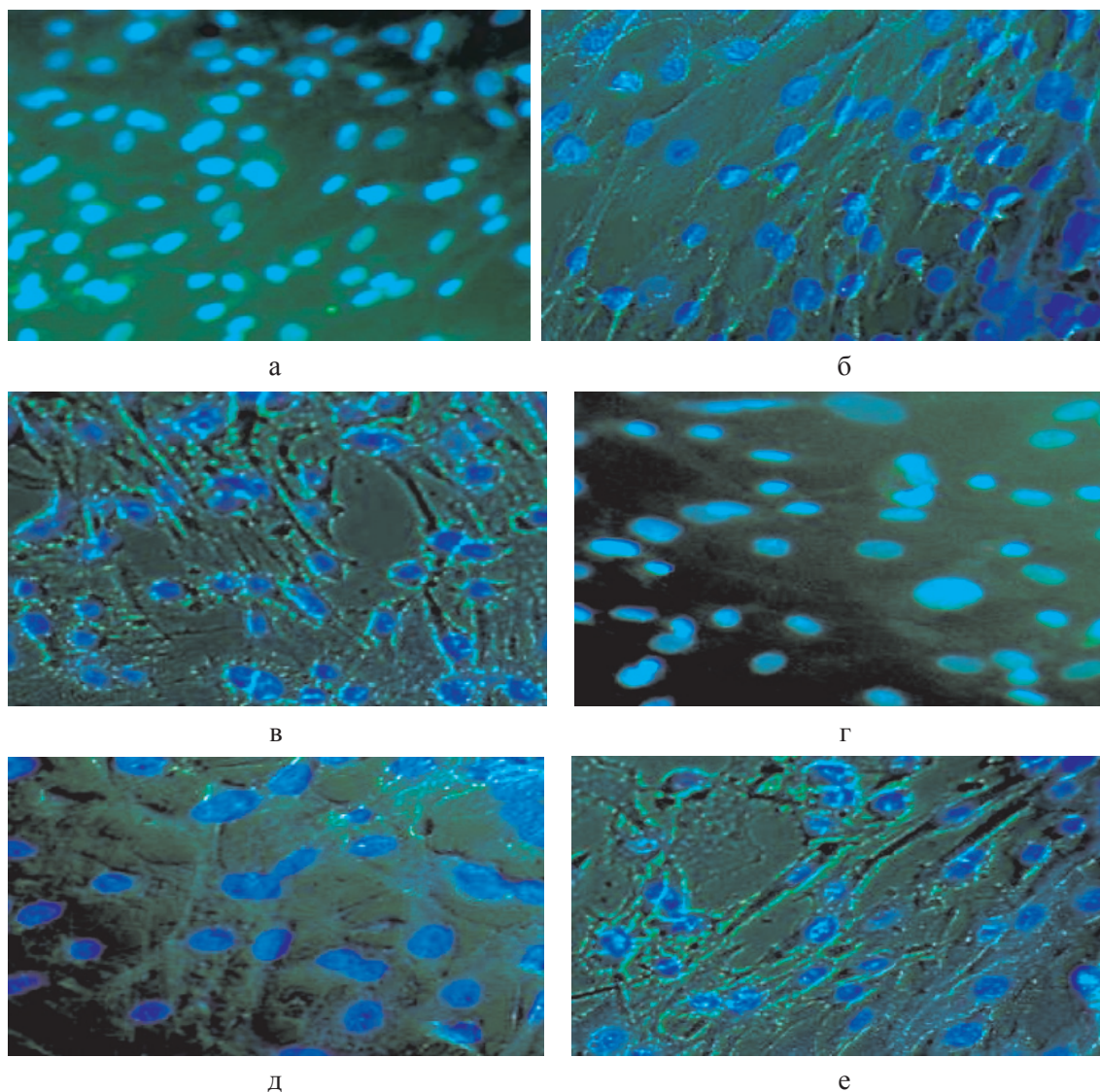


Рис. 2. Динамика экспрессии нейрофиламента на 1, 7 и 14-е сутки в клетках, культивируемых на collagen-хитозановом комплексе в присутствии кондиционированной среды (а, б, в) или при добавлении N2 комплекса (г, д, е). 1 сутки – отсутствие экспрессии маркера: а – 1 сутки; б – 7 сутки; в – 14 сутки; г – 1 сутки; д – 7 сутки; е – 14 сутки

Закключение

Таким образом, результаты показали, что присутствие в матрицах кондиционированной среды, полученной после культивирования эмбриональных нейрональных клеток или среды с добавлением N2 компонента, на 14-й день стимулирует ЭСК к экспрессии маркеров, характерных для нейрональных клеток, и формирует их морфологию.

Исследования выполнены при поддержке гранта ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ СР РФ (2009), грантов государственного фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (проект №6746р/9167 от 10.04.2009 г. и проект № 8775 р/13993 от 11.01.2011 г.).

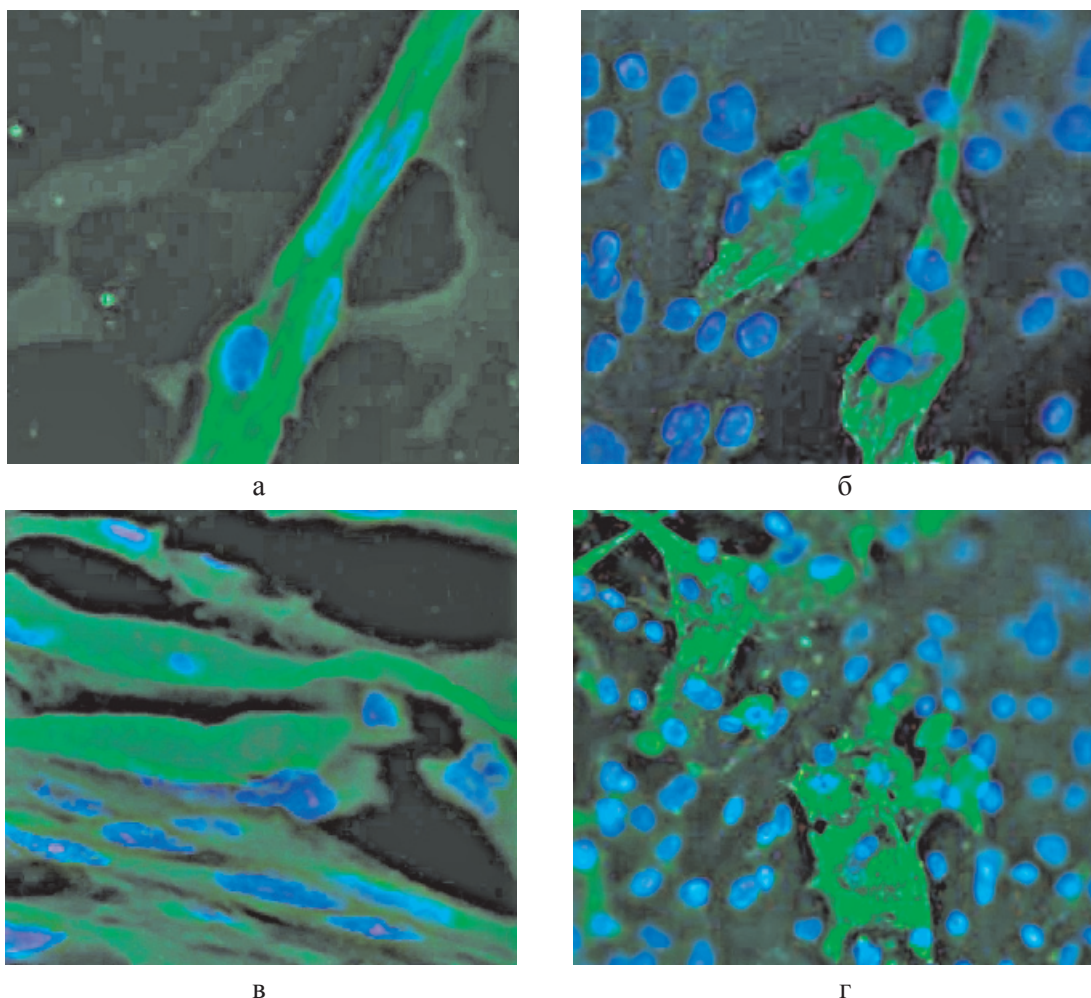


Рис. 3. Иммуноцитохимия ЭСК, культивируемых в кондиционированной эмбриональными нейрональными клетками среде (а, б) или в среде с добавлением N2 компонента (в, г). Клетки фиксированы 1%-м формальдегидом в фосфатном буфере. Клетки обрабатывали антителами против нестина, глияльного фибриллярного кислого белка, с последующим мечением вторичными антителами и детекцией флюоресценции: а – нестин; б – GFAP; в – нестин; г – GFAP

Список литературы

1. Жизнеспособность и функции плюрипотентных клеток и фибробластов дермально-эпидермального слоя животных в условиях их культивирования на collagen-хитозановых покрытиях / А.В. Еремеев, А.В. Светлаков, И.Н. Большаков, А.А. Власов, В.А. Арапова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – №6(54). – С. 24–27.
2. Функции культивируемых эмбриональных клеток на collagen-хитозановой матрице / А.В. Еремеев, А.В. Светлаков, И.Н. Большаков, А.А. Власов, В.А. Арапова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т.IV, № 2. – С. 55–62.
3. Hee Sun Kima. Methods for Derivation of Human Embryonic Stem Cells // Stem Cells. – 2005. – Vol. 23, № 9. – P. 1228–1233.

4. Thomson J.A. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // Science. – 1998. – Vol. 282, №5391. – P. 1145–1147.

Рецензенты:

Манчук В.Т., д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск;

Савченко А.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 17.10.2011.

УДК 616-006: 612.62.

ВЛИЯНИЕ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Воронова О.С., Генинг Т.П., Светухин В.В.

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

В эксперименте на белых беспородных мышах с перевиваемой опухолью рака шейки матки на различных стадиях роста оценивали *in vivo* влияние фемтосекундного лазерного излучения (ФСЛИ) различной интенсивности на параметры оксидативного стресса в неоплазме. Установлено, что уровень малонового диальдегида, возрастающий в динамике опухолевой прогрессии, увеличивается под влиянием ФСЛИ на 20-е сутки роста опухоли и незначительно снижается на 30-е сутки ее роста. Динамика активности ферментов антиоксидантной системы в неоплазме была разнонаправленной и зависела как от фазы опухолевого роста, так и от дозы ФСЛИ. Нарастание процессов окисления на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов и нарастания активности СОД, характеризующее нарастание оксидативного стресса, при ФСЛИ установлено в неоплазме на 20-е сутки развития опухоли.

Ключевые слова: рак шейки матки, фемтосекундное лазерное излучение, оксидативный стресс

THE INFLUENCE OF FEMTOSECOND LASER RADIATION ON PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS IN TUMOR TISSUE IN AN EXPERIMENTAL CERVICAL CANCER

Voronova O.S., Gening T.P., Svetukhin V.V.

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

This study traces the effect of femtosecond laser radiation (FSLR) of varying intensity on the parameters of oxidative stress in neoplasms in an experiment *in vivo* on white inbred mice with transplantable tumor of cervical cancer at different stages of growth. Level of malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione transferase to estimate oxidative stress in tumor tissue were determined. The results show that the level of malondialdehyde are increasing in the dynamics of tumor progression, as well as the content of this product in neoplasm increased under the influence of FSLR on 20 th day of tumor growth and decreased slightly on 30 th day of growth. Multidirectional dynamics of the activity of antioxidant system's enzymes in the neoplasm depended both on the phase tumor growth, and the dose of FSLR. Oxidative stress increases on the background of decreased activity of antioxidant enzymes. Oxidative stress increases on the background of decreased activity of antioxidant enzymes and growth of superoxide dismutase activity.

Keywords: cervical cancer, femtosecond laser radiation, oxidative stress

Состояние гомеостаза, характеризующееся увеличением содержания свободно-радикальных молекул, получило название «оксидативный стресс» [9]. Причиной его может быть увеличение продукции свободных радикалов-майллов и (или) снижение эффективности антиоксидантных систем. Оксидативный стресс может быть локальным и генерализованным, умеренным (когда модифицируются и разрушаются отдельные молекулы) и сильным (приводит к гибели клеток и групп клеток) [6]. Основной повреждающий эффект свободных радикалов заключается в разрушении мембран клеток, модификации белков и ДНК [7]. Полагают, что использование лазерного излучения с высокой импульсной мощностью увеличивает глубину проникновения. При этом поражения клетки будут везде, где присутствует растворенный кислород: в ядре, митохондриях, активируя апоптоз и вызывая повреждение ДНК [4]. Использование лазеров в клинике основывается на таких биологических эффектах, как фотодеструктивное действие света, используемое, в частности,

в лазерной хирургии, и фотохимическое действие света, лежащее в основе его терапевтического использования.

Фемтосекундный волоконный эрбиевый лазер является совместной уникальной разработкой Научного центра волоконной оптики РАН и Ульяновского государственного университета. Основными преимуществами данного типа лазеров является малая длительность импульса, высокая пиковая (кВт) и малая средняя (мВт) мощности, что позволяет предполагать отсутствие выраженных термических эффектов. В медицине эти лазеры используются в качестве голографического пинцета и оптического скальпеля.

Использование ФСЛИ в терапии поверхностно локализованных опухолей позволило бы существенно снизить лучевую нагрузку на пациента.

В соответствии с вышеизложенным целью исследования было изучение влияния ФСЛИ на показатели оксидативного стресса в опухолевой ткани при экспериментальном раке шейки матки (РШМ).

Материал и методы исследования

В эксперименте на белых беспородных мышках с перевиваемой опухолью рака шейки матки (РШМ-5), банк опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина) оценивали влияние ФСЛИ различной интенсивности на неоплазму *in vivo*. Был использован фемтосекундный импульсный волоконный эрбиевый лазер с характеристиками: длительность импульса – $100 \cdot 10^{-15}$ с; промежуток между импульсами – $200\text{--}250 \cdot 10^{-15}$ с; средняя мощность – 1,25 мВт; пиковая мощность – 6 кВт, длина волны – 1,55 мкм, частота 50 МГц. Плотность энергии на биоткань (Э), Дж/см², рассчитывали по формуле:

$$\mathcal{E} = W/S,$$

где W – выходная энергия излучения, Дж; S – площадь лазерного пятна на биоткани, см².

Выходную энергию для импульсно-периодического режима определяли из соотношения:

$$W = P(t_u/t_u + t_n) \cdot t,$$

где P – выходная мощность излучения, Вт; t – время воздействия, с; t_u – длительность импульса, с; t_n – длительность паузы, с.

При режиме излучения на расстоянии 10 см (площадь воздействия 3,14 см²) средняя плотность энергии на ткань (энергетическая доза) за одну процедуру

составляла 0,24 Дж/см² за 10 минут и 0,36 Дж/см² за 15 минут, но при этом облучение проходило в импульсном режиме при огромной пиковой интенсивности, равной 1910,8 Вт/см² в момент импульса, и средней интенсивности – 0,0004 Вт/см². Процедуры проводились ежедневно, при 10 процедурах 10-минутного лазерного облучения суммарная энергетическая доза лазерного излучения за курс составила 2,4 Дж/см². При 10-кратном облучении в режиме 15 минут на расстоянии 10 см суммарная плотность энергии на ткань составила 3,6 Дж/см².

Для оценки показателей оксидативного стресса в опухолевой ткани определяли уровень малонового диальдегида (МДА) (мкмоль/л/мг), активность супероксиддисмутазы (СОД) (у.е./мг), каталазы (ммоль/с/мг), глутатионредуктазы (ГР) (ммоль/мин/мг) и глутатионтрансферазы (ГТ) (ммоль/мин/мг).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2003 и Stata 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что уровень МДА в неоплазме изменяется под влиянием ФСЛИ (табл. 1).

Таблица 1

Уровень МДА (мкмоль/мг) в неоплазме экспериментального РШМ при воздействии ФСЛИ

Эксп. ФСЛИ группа \ Доза	Без облучения $n = 12$	$\mathcal{E}_{\text{сред}} = 2,4 \text{ Дж/см}^2 \ n = 12$	$\mathcal{E}_{\text{сред}} = 3,6 \text{ Дж/см}^2 \ n = 12$
20-е сутки РШМ-5	$27,94 \pm 1,600$	$32,17 \pm 1,150^*$	$33,92 \pm 2,780^*$
30-е сутки РШМ-5	$36,30 \pm 1,220$	$32,44 \pm 0,960^*$	$33,81 \pm 1,490$

Примечание: * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p < 0,05$.

Как следует из данных табл. 1, уровень МДА возрастает в динамике опухолевой прогрессии, что не противоречит данным литературы об усилении перекисного окисления липидов при прогрессировании неоплазмы [1]. В то же время существует мнение, согласно которому активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в опухолевых клетках снижена, что связано с изменением липидного состава клеточных мембран в сторону преобладания насыщенных жирных кислот [2].

Концентрация свободных радикалов в тканях организма находится под контролем антиоксидантных систем (АОС). Ферментативное звено АОС представлено, в частности, СОД, которая трансформирует супероксиданион в пероксид водорода и кислород, каталазой, которая может участвовать в превращении пероксида водорода в воду и кислород, глутатионпероксидазой (ГП), которая участвует

в инактивации пероксида водорода и пероксиднитрита.

Результаты оценки активности компонентов АОС представлены в табл. 2.

Из данных, представленных в таблице, следует, что активность ряда ферментов АОС зависела от стадии развития опухоли: существенно и значимо в неоплазме на 30-е сутки роста возрастает активность СОД и ГТ. Опухолевая трансформация сопровождается изменением внутриклеточных метаболических процессов, в том числе образования и утилизации активных метаболитов кислорода. В литературе нет единой точки зрения относительно продукции H_2O_2 неоплазмой экспериментальных опухолей [8, 10]. Основная часть H_2O_2 , ингибирующая размножение клеток, в митохондриях образуется в результате реакции дисмутации O_2^- , катализируемой СОД. Содержание СОД в клетках возрастает в ответ на повышение концентрации O_2^- . Усиленное образование H_2O_2 , возможно, компен-

сируется повышенным содержанием глутатионзависимых ферментов, в частности, ГТ, участвующих в разложении перекисей. Таким образом, в динамике прогресси-

рования экспериментальной опухоли РШМ-5 имеет место возрастание в неоплазме уровня МДА при одновременном увеличении активности СОД и ГТ.

Таблица 2

Активность ферментов АОС опухолевой ткани РШМ при воздействии ФСЛИ

Показатели	Эксп. группы	РШМ 20 суток			РШМ 30 суток		
		Без облучения n = 12	$\bar{X}_{\text{сред}} = 2,4 \text{ Дж/см}^2$ n = 12	$\bar{X}_{\text{сред}} = 3,6 \text{ Дж/см}^2$ n = 12	Без облучения n = 12	$\bar{X}_{\text{сред}} = 2,4 \text{ Дж/см}^2$ n = 12	$\bar{X}_{\text{сред}} = 3,6 \text{ Дж/см}^2$ n = 12
ГР, ммоль/мин/мг		0,24 ± 0,008	0,24 ± 0,009	0,25 ± 0,006	0,21 ± 0,016	0,17 ± 0,004*	0,14 ± 0,005*
ГТ, ммоль/мин/мг		0,47 ± 0,076	0,75 ± 0,070*	0,56 ± 0,077	1,50 ± 0,292	1,74 ± 0,120	0,64 ± 0,065*
СОД, у.е./мг		9,23 ± 0,930	12,92 ± 1,920*	17,10 ± 1,400*	26,57 ± 2,00	8,15 ± 0,200*	14,86 ± 3,410*
Каталаза, ммоль/с/мг		0,75 ± 0,345	0,53 ± 0,110	1,05 ± 0,169*	0,54 ± 0,100	0,45 ± 0,073	0,81 ± 0,019*

Примечание: * – данные, статистически значимо отличающиеся от данных без облучения, $p < 0,05$.

Под влиянием ФСЛИ дозой 2,4 Дж/см² в неоплазме на 20-е сутки развития РШМ статистически значимо возросло количество МДА (см. табл. 1) при одновременном снижении активности каталазы и возрастании активности СОД (см. табл. 2). На 30-е сутки опухолевого роста в ткани РШМ под влиянием ФСЛИ снижалось количество МДА (см. табл. 1) и волнообразно, в зависимости от дозы ФСЛИ, изменялась активность АОС ферментов (см. табл. 2).

В работах С.Д. Захарова и А.В. Иванова [3] показано, что светокислородный эффект развивается в клетках опухоли идентично фотодинамическому эффекту, и гибели клетки при достаточно большой дозе облучения предшествуют 3 стадии. В начальной стадии реакция клетки носит характер стереотипного возбуждения и имеет определенный порог. Продолжающееся облучение приводит к нарастанию в клетке окисления. В ней приостанавливаются процессы, связанные с пролиферацией. Поток электронов и протонов, идущий в норме из клетки для «борьбы» с окислением во внешней среде, уменьшается. Часть его (пропорциональная лучевой нагрузке) участвует в клетке при замене связей типа R–O или S–S на R–H или S–H, что способствует внутренней репарации.

В результате в клетке развивается окисление. Однако предполагается, что при этом активируются антиоксидантные ферменты. Закисление сопровождается торможением гликолиза. Клетка, возможно, направляет исходные соединения гликолиза напрямую на восстановление окисленных молекул. При этом, возможно, идет разрушение ли-

зосом, сопровождающееся высвобождением гидролаз, разрушающих субклеточные структуры, и снижением pH.

Этой стадии, вероятно, соответствует динамика изменений уровня МДА и АОС в ткани РШМ на 20-е сутки развития опухоли при ФСЛИ в дозе 2,4 Дж/см².

Авторы полагают, что при возрастании лучевой нагрузки наступает повреждение систем ионного транспорта и осмотическое набухание клетки.

Данная схема перехода клетки от активирования к деструкции при воздействии излучения – одна из многих, предложенных на сегодня, однако, она позволяет наиболее полно интерпретировать динамику компонентов системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты», определяющую возникновение окислительного стресса, при воздействии на неоплазму РШМ ФСЛИ.

Согласно данным литературы [5], установившиеся опухоли характеризуются низким уровнем ненасыщенных жирных кислот и повышенным содержанием холестерина, что делает мембраны опухолевых клеток ригидными. Опухоли РШМ на 30-е сутки развития, видимо, следует отнести к установившимся. ФСЛИ в использованных дозах не изменяет в клетках опухоли уровня МДА и приводит к снижению активности ферментов АОС, что, в свою очередь, также может быть интерпретировано, как окислительный стресс.

Заключение

Результаты изучения влияния различных доз ФСЛИ на неоплазму при экспериментальном РШМ позволяют предполагать

развитие в клетках оксидативного стресса, наиболее выраженного на 20-е сутки роста опухоли, при средней дозе ФСЛИ 2,4 Дж/см².

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

Список литературы

1. Антонеева И.И. Уровень перекисного окисления липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы плазмы крови, эритроцитов и опухолевой ткани при раке яичников // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – №2. – С. 13–14.
2. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Е.Б. Бурлакова [и др.]. – М.: Наука, 1975. – 211 с.
3. Захаров С.Д. Светокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей / С.Д. Захаров, А.В. Иванов // Квантовая электроника. – 1999. – Т. 29, № 3. – С. 192–214.
4. Корси Л.В. Лазерный способ фотохимической деструкции опухолей без экзогенных сенсibilizаторов / Л.В. Корси, В.Г. Соколов // Лазерно-оптические системы и технологии» ФГУП «НПО Астрофизика: сб. статей. – М., 2009. – С. 101–106.
5. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Менщикова [и др.]. – Новосибирск, 2008. – 175 с.

6. Beckman K.B. The free radical theory of aging matures / K.B. Beckman, B.N. Ames // Phys. Rev. – 1998. – Vol. 78. – P. 548–581.

7. Berlett B.S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / B.S. Berlett, E.R. Stadtman // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 20313–20316.

8. Dorward A. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: Redox balance, cell cycle, and drug resistance / A. Dorward, S. Sweet, R. Moorehead // J. Bioenerg. Bio-membr. – 1997. – Vol. 29. – P. 385–392.

9. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.

10. Yalcotti T. Oxyradical sources, scavenger systems and membrane damage in cancer cells / T. Yalcotti, L. Masotti, S. Borrello // Oxygen radicals: Systemic Events and Disease Processes. – Baser; Karger. – 1990. – P. 129–148.

Рецензенты:

Антонеева И.И., д.м.н., зав. гинекологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск;

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

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 613:331.47:616

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ РЕГИОНЕ

¹Гильванова Э.Р., ²Кильдибекова Р.Н.¹МБУЗ «Городская поликлиника №1», Стерлитамак, e-mail: elvira_rer@mail.ru;²ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, Уфа

Анализ общей заболеваемости у студентов, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, выявил рост неинфекционных заболеваний за последние 20 лет, так заболеваний системы кровообращения на 71,9%, новообразований на 66,5%, эндокринных заболеваний на 51,3%. Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди студентов показала, что 40% употребляли алкоголь, 35,6% девушек выкуривали 4 сигареты в сутки. У курящих студентов отмечались выраженные признаки симпатической активации: LF при стаже курения 3 года снижена в 1,9 раза, а при стаже курения 5 лет – в 3,68. Показатель тонуса парасимпатической системы (RMSDD) у них был снижен на 11,2 мс. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения образовательных программ с применением современных методов объективизации последствий аддитивного поведения при формировании здорового образа жизни.

Ключевые слова: факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, вариабельность сердечного ритма

FREQUENCY OF RISK FACTORS CHRONIC NOT INFECTIOUS DISEASES AMONG THE PERSONS OF YOUNG AGE LIVING IN ECOLOGICALLY ADVERSE REGION

¹Gilvanova E.R., ²Kildibekova R.N.¹MBUZ Municipal Polyclinic №1, Sterlitamak, e-mail: elvira_rer@mail.ru;²Bashkirian, GBOU VPO «BSMU» Minzdravsocrazvitiya Russia, Ufa

The conducted research showed that the sickness rate of three groups of the most significant non-contagious diseases has grown in 20 years, by 70,9% against diseases of the circulatory system, by 66,5% against neoplasms, by 51,3% against endocrine diseases. The analysis of risk factors of chronic non-contagious diseases among students brought out that 40% of them drink alcohol, 35,6% of young women smoke 4 cigarettes per day. Smoking students have distinct signs of sympathetic activation: LF is lowered by 1,9 times and by 3,68 times for the smoking period of 3 and 5 years respectively. The tonus of the parasympathetic system is lowered: smokers have RMSDD lowered by 11,2 ms. The results of the research indicate the necessity of realization of educational programs using modern methods of objectivization of the effects of additive behaviour for purposes of a healthy lifestyle formation.

Keywords: risk factors of chronic non-contagious diseases, heart rate variability

Одной из основных задач профилактической медицины в прогнозировании и формировании стратегии по улучшению состояния здоровья учащейся молодежи является изучение его состояния на данный момент. Задача общества и медицины научить молодежь вести здоровый образ жизни, изменить вредные поведенческие [5] привычки, улучшить отношение человека, как к собственному здоровью, так и здоровью окружающих.

Начиная с 90-х годов, предлагаются многочисленные концепции систем валеологического образования, направленных на овладение определенным объемом знаний о своем организме, на формирование мотивов, убеждений и потребности в ведении здорового образа жизни. (В.И. Бондин, 2002). Валеологическое воспитание основано на показателях здоровья населения. Анализ годовой статистической отчетности по г. Стерлитамаку показал, что общая заболеваемость в 2009 году [4] выросла с 1092 до 1625 на 1000 населения, рост впервые выявленной заболеваемости составил 11,5%. Общая заболеваемость трех групп наиболее

значимых неинфекционных заболеваний за 20 лет выросла, так заболеваний системы кровообращения на 71,9%, новообразований на 66,5%, эндокринных заболеваний на 51,3. Цереброваскулярная заболеваемость (ЦВЗ) в 1989 г. [1] составила 50,0; в 1999 г. – 151,25; в 2009 г. – 464 на 100 тыс. населения. Заболеваемость острыми формами ЦВЗ увеличилась за данный период в 9,28 раза.

Цель исследования: оценить частоту факторов риска неинфекционных заболеваний среди учащейся молодежи и роль образовательных программ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы исследования

Объектом исследования были студенты ГОУ ВПО «Стерлитамакская педагогическая академия им. Зайнаб Биитшевой», расположенной в экологически неблагоприятном регионе Республики Башкортостан. Основную группу составили студенты I курса ($n = 582$), средний возраст $18,9 \pm 0,4$ лет, которые не проходили курса по физиологии и основам медицинских знаний, многие из них не имеют элементарных представлений о здоровом образе жизни. Группой сравнения были студенты IV курса ($n = 320$), изучив-

шие «Физиологию детей», «Основы медицинских знаний», «Основы безопасности жизнедеятельности», средний возраст $21,3 \pm 0,65$ лет.

Контрольную группу составили практически здоровые студенты ($n = 20$) без вредных поведенческих факторов развития.

Факторы риска анализировались по опроснику ВОЗ CINDI (опросник, адаптированный для изучения поведенческих факторов риска в Российских регионах).

Для оценки физического самочувствия использовали Гиссенский опросник, адаптированный в психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева. Суммарная оценка интенсивности эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического состояния определяет и психический статус личности студента. Представленные недомогания оценивали по шкалам: 0 – нет, 1 – слегка, 2 – несколько, 3 – значительно и 4 – сильно и вычисляли суммарные оценки недомоганий.

Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводили на аппарате «Поли-Спектр» (Нейрософт, Иваново, Россия) [2].

Исследование проводилось в городе Стерлитамаке, имеющим развитую химическую промышленность в которой трудится 70% трудоспособного населения, а выбросы в атмосферу города составили в 2010 году 210 кг на 1 жителя.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ факторов риска хронических инфекционных заболеваний среди студентов выявил, что 40% употребляют алкоголь, причем ежедневный объем крепких спиртных напитков составил 50 гр. Слабоалкогольные напитки (пиво) регулярно употребляли 24% опрошенных, считая, что это состояние нельзя отнести к злоупотреблению без признаков алкоголизма (Фридман Л.С., 2000). Более 90% студентов не имеют представления о негативном влиянии алкоголя на детородную функцию и продолжительность жизни.

По данным анкетирования 74% студентов питались неправильно: не соблюдались рацион и режим питания, количество выпитой жидкости и употребленной соли. Только 11,5% лиц знали нормативы потребления поваренной соли (в сутки – 4–6 гр.). Студенты не знали о возможности развития

болезней системы кровообращения, желудочно-кишечного тракта, нервной системы при неправильном питании.

Известно, что злоупотреблять курением подростки начинают в 13–15 лет. По данным наших исследований, средний возраст начала курения юношей – 13,51 лет. Количество выкуренных сигарет в сутки составляет от 2,7 штук на I курсе до 11,6 штук – на IV курсе. До 35,6% студенток IV курса выкуривают 3–4 сигареты в сутки. Причинами начала курения были названы: стресс – 16,32%, неудачи в учебе – 12,24%, любопытство – 24,49%, «просто так» – 22,45%, за компанию – 30,61%, другие причины (развод родителей и т.д.) – 2%.

Анализ проведенного анкетирования показал, что среди студентов IV курса были более низкие показатели Гиссенского опросника. Так, данные шкалы «Истощение» – характеризующие общую потерю жизненного тонуса, и потребность в помощи, у студентов IV курса были на 41,93% ниже по сравнению с I курсом. По шкале «Желудочные жалобы» показатели были выше на 18,3% среди студентов IV курса. По шкале «Ревматические факторы», отражающей аллергический или спастический характер страдания, – на 24,78% выше; по шкале «Сердечные жалобы» – на 58,46% ниже у студентов IV курса в сравнении с I курсом. По шкале «Давление» (интенсивность) жалоб, представляющей собой оценку четырех выше представленных шкал у студентов I курса показатели составили 6,95 балла, а у IV курса – 10,92 балла.

У курящих студентов, по данным вариабельности сердечного ритма, отмечалось преобладание симпатической активации (таблица). Анализ показателей ВСР выявил увеличение среднеквадратичного отклонения при стаже курения до 3 лет на 131,96 мс, при стаже более 3 лет на 103,92 мс. Показатель общего тонуса вегетативной нервной системы (SDNN) был снижен на 23,96 и 30,05 мс соответственно.

Показатели спектрального анализа ВСР у курящих студентов

Показатель	Контроль ($n = 20$)	Стаж курения до 3 лет	Стаж курения более 3 лет
HF, мс ²	$901,0 \pm 31,04$	$596,2 \pm 24,9$	$475,1 \pm 49,2^{**}$
LF, мс ²	$1208,67 \pm 48,28$	$635,2 \pm 31^{**}$	$328,1 \pm 40,4^{**}$
VLF, мс ²	$831,1 \pm 33,03$	$619 \pm 11,12$	$345,9 \pm 66,41^{**}$
HF, %	$51,42 \pm 2,7$	$49,06 \pm 19,53^{\bullet}$	$35,85 \pm 8,29^{**}$
LF, %	$41,3 \pm 3,25$	$40,36 \pm 2,39^{\bullet}$	$39,2 \pm 7,82^{**}$
VLF, %	$13,95 \pm 7,39$	$51,71 \pm 21,18^{**}$	$61,57 \pm 6,35^{**}$
LF nu	$59,19 \pm 7,17$	$52,56 \pm 21,62$	$33,5 \pm 16,29^{**}$
HF nu	$15,98 \pm 2,25$	$21,06 \pm 3,28^{**}$	$11,59 \pm 0,82^{**}$
LF/HF	$2,4 \pm 1,32$	$4,21 \pm 1,47^{**}$	$8,92 \pm 1,01^{**}$

Примечание:

- – при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;
- – при ($p < 0,01$) в сравнении с группой контроля.

Среднеквадратичное межинтервальных различий (RMSDD), указывающее на тонус парасимпатической нервной системы, при стаже курения 3 и более лет снижено на 4,22 мс, а при стаже более 5 лет на 11,4 мс ($p < 0,05$), доля межсмертных интервалов RR, межинтервальные различия которых превосходят 50 мс (pNN50), снижена на 84,1 % и на 23,9 % соответственно.

Таким образом, выявлено, что в процессе обучения в высшей школе, несмотря на полученные знания о здоровом образе жизни (ЗОЖ), у студентов IV курса наблюдается высокая частота факторов риска хронических неспецифических заболеваний, отрицательно влияющих на состояние здоровья студентов.

На фоне злоупотребления алкогольными напитками и курением изменяются показатели ВСП, степень изменений соотношения симпатического и парасимпатического отделов нервной системы усиливается со стажем курения.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения образовательных программ с применением новых технологий и обучением лиц методам лично-ориентированной психотерапии, с целью тренировки механизмов совладания, повзросления

и разрешения внутри- и межличностных конфликтов.

Список литературы

1. Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения Республики Башкортостан в 2009 году // Медицинский информационно-аналитический центр. – Уфа, 2010. – 161 с.
2. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. – Иваново, 2000. – 288 с.
3. Отчёт центральной городской больницы г. Стерлитамак за 1989 год // Министерство Здравоохранения БАССР. – Стерлитамак, 1989. – 385 с.
4. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат. сб. // Росстат. – М., 2009. – 795 с.
5. Состояние психоэмоционального статуса у юношей призывного возраста Республики Башкортостан с нейроциркуляторной дистонией / Р.Э. Сафаров, Р.Н. Кильдебеева, Р.Ш. Сафарова // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы 1 съезда терапевтов Республики Башкортостан. – 2008. – С. 87–89.
6. Шагапова Г., Хусаенова С. Рациональное питание. Материал для проведения занятий // Основы безопасности жизнедеятельности. – №3. – 2008. – С. 22.

Рецензенты:

Мирсаева Г.Х., д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «БГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Уфа;

Ибрагимова Л.А., д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «БГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 612.17+612.8+612.2

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ДОДИАЛИЗНОГО ЭТАПА

Гудович М.Я., Абушкевич В.Г.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Краснодар, e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

Проблема классификации хронической почечной недостаточности, особенно на стадии додиализного этапа, остается до конца нерешенной. С целью уточнения степени хронической почечной недостаточности предлагается дополнительно проводить оценку по регуляторно-адаптивному статусу больных. В наблюдениях на больных с хронической почечной недостаточностью установлено, что индекс регуляторно-адаптивного статуса и регуляторно-адаптивные возможности тем меньше, чем больше степень тяжести хронической почечной недостаточности. Данные интегративные параметры «чувствительны» даже при латентной стадии хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, индекс регуляторно-адаптивного статуса

REGULATORY ADAPTIVE STATUS OF THE PATIENTS WITH THE CHRONIC KIDNEY FAILURE ON THE PRE-DIALYSIS STAGE

Gudovich M.Y., Abuschkevich V.G.

State budget educational facility of the higher professional education «Kuban state medical university»
of the Ministry of healthcare and social development of the Russian Federation,
Krasnodar, e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

The problem of the chronic kidney failure classification, especially at the stage of predialysis is still unsolved. With the purpose of clarifying the stage of the chronic kidney failure it is suggested to also evaluate the patients based on their regulatory-adaptive status. In the monitoring of the patients with the chronic kidney failure it was determined, that the index of the regulatory-adaptive status and the regulatory-adaptive capacity is less, when the stage of the chronic kidney failure is higher. These integrative parameters are «sensitive» even at the latent stage of the chronic kidney failure.

Keywords: chronic kidney failure, the index of the regulatory-adaptive status

Для повышения эффективности лечения хронической почечной недостаточности требуется более дифференцированный подход к градации ее тяжести. Однако в России до сих пор нет общепринятой классификации хронической почечной недостаточности [1].

Классификации по М.Я. Ратнер [8], по С.И. Рябову [9] уязвимы с точки зрения современной физиологии почек, так как они основаны на показателе концентрации креатинина в плазме крови, который нередко дает искаженное представление о состоянии функции почек [4].

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации может измеряться с применением эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации или по формулам, основанным на сыровоточном уровне эндогенных маркеров [3].

По степени снижения клубочковой фильтрации Е.М. Тареевым [7] и Н.А. Лопаткиным [2] были предложены классификации хронической почечной недостаточности. По скорости клубочковой фильтрации рабочей группой Kidney Disease Outcome

Quality Initiative Национального почечного фонда США, в плане определения стадии хронической болезни почек, также была разработана классификация тяжести хронической почечной недостаточности [12].

Стандартом измерения скорости фильтрации является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Однако определение клиренса инулина, так же как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (125I-иоталамата и 99mTc-DTPA), дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике [3].

Измерение 24-часового клиренса креатинина (проба Реберга-Тареева) требует сбора мочи за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента.

Расчетные методы оценки скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина просты в применении, валидированы. Наиболее широко используются формула Cockcroft-Gault [10] и формула MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study) [11]

Общим недостатком этих формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях скорости клубочковой фильтрации [13].

Таким образом, проблема классификации хронической почечной недостаточности, особенно на стадии додиализного этапа, остается до конца нерешенной.

Заслуживает внимания подход к оценке хронической почечной недостаточности в плане ее классификации не по показателям, отражающим то или иное нарушение, а интегративно с позиций нарушения всего целостного организма, прежде всего его регуляторно-адаптивных возможностей.

На роль такого показателя подходит индекс регуляторно-адаптивного статуса, рассчитываемый по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма [5].

Целью работы явилась оценка регуляторно-адаптивного статуса пациентов для уточнения степени хронической почечной недостаточности на стадии додиализного этапа.

Материал и методы исследования

Было обследовано 75 пациентов с патологией почек: 22 без хронической почечной недостаточности

и 53 – с хронической почечной недостаточностью на стадии додиализного этапа. У всех пациентов на приборе «ВНС-Микро» посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [6] автоматически осуществляли регистрацию дыхания и электрокардиограммы, проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма с последующим расчетом параметров сердечно-дыхательного синхронизма: диапазона синхронизации, длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона и индекса регуляторно-адаптивного статуса [5]. Полученные данные обрабатывали статистическими методами прямых и непрямых разностей.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с почечной патологией без хронической почечной недостаточности индекс регуляторно-адаптивного статуса на 51,4% был меньше индекса здоровых людей за счет меньшего на 39,9% диапазона сердечно-дыхательного синхронизма и большей на 24,0% длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона (таблица, рис. 1, 2, 3). Регуляторно-адаптивные возможности организма были меньше, чем у здоровых лиц, и расценивались как «хорошие».

Индекс регуляторно-адаптивного статуса и параметры сердечно-дыхательного синхронизма у здоровых и у больных с почечной патологией без и с хронической почечной недостаточностью ($M \pm m$)

Параметры	*Здоровые лица $n = 16$	Больные с почечной патологией			
		Без ХПН $n = 22$	ХПН 1А $n = 12$	ХПН 1Б $n = 22$	ХПН 2А $n = 19$
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Исходная частота сердечных сокращений в минуту	$83,1 \pm 3,9$	$81,4 \pm 0,5$ $P_1 > 0,05$	$77,1 \pm 1,1$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$72,6 \pm 0,5$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 < 0,001$	$73,6 \pm 0,5$ $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 < 0,001$ $P_{10} > 0,05$
Исходная частота дыхания в минуту	$16,4 \pm 0,3$	$17,5 \pm 0,2$ $P_1 > 0,05$	$19,1 \pm 0,4$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$20,6 \pm 0,2$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	$20,1 \pm 0,2$ $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 > 0,05$ $P_{10} > 0,05$
Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	$93,6 \pm 2,8$	$82,0 \pm 0,6$ $P_1 < 0,001$	$76,9 \pm 0,9$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$77,1 \pm 0,7$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	$74,3 \pm 0,4$ $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 > 0,05$ $P_{10} > 0,05$
Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	$107,9 \pm 3,0$	$90,6 \pm 0,5$ $P_1 < 0,001$	$83,4 \pm 0,9$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$81,9 \pm 0,7$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	$77,1 \pm 0,4$ $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 < 0,001$ $P_{10} < 0,001$
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	$14,3 \pm 1,1$	$8,6 \pm 0,1$ $P_1 < 0,001$	$6,5 \pm 0,1$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	$4,8 \pm 0,1$ $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	$2,8 \pm 0,1$ $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 < 0,001$ $P_{10} < 0,001$

Окончание таблицы

Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	12,1 ± 1,1	15,0 ± 0,1 $P_1 < 0,001$	21,3 ± 0,1 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	24,9 ± 0,1 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	31,5 ± 0,2 $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 < 0,001$ $P_{10} < 0,001$
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	118,0 ± 0,1	57,3 ± 0,1 $P_1 < 0,001$	30,5 ± 0,1 $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$	19,2 ± 0,1 $P_4 < 0,001$ $P_5 < 0,001$ $P_6 > 0,05$	8,9 ± 0,1 $P_7 < 0,001$ $P_8 < 0,001$ $P_9 < 0,001$ $P_{10} < 0,001$
Регуляторно-адаптивные возможности организма	Высокие	Хорошие	Удовлетворительные	Низкие	Неудовлетворительные

Примечание. * – по В.М. Покровскому (2010). P_1 – показатель достоверности между данными столбцов 1 и 2. Соответственно: P_2 – между 1 и 3; P_3 – между 2 и 3; P_4 – между 1 и 4; P_5 – между 2 и 4; P_6 – между 3 и 4; P_7 – между 1 и 5; P_8 – между 2 и 5; P_9 – между 3 и 5; P_{10} – между 4 и 5.

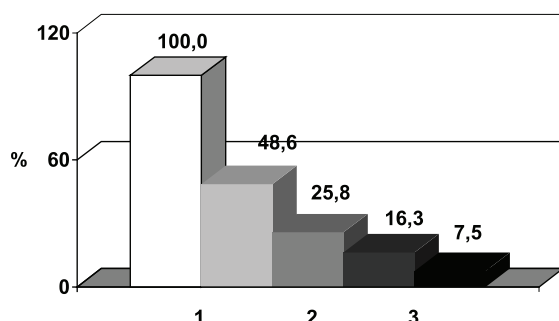


Рис. 1. Индекс регуляторно-адаптивного статуса у здоровых пациентов (1) и больных с почечной патологией: 2 – без ХПН, 3 – с ХПН 1А, 4 – с ХПН 1Б, 5 – с ХПН 2А. Величина у здоровых пациентов принята за 100%

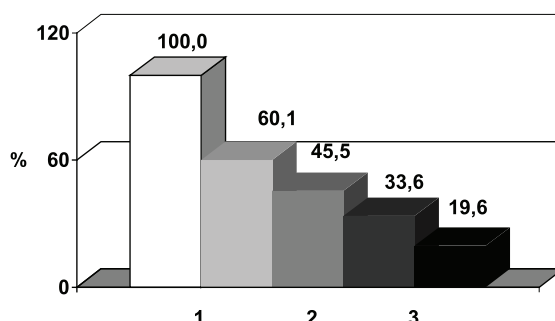


Рис. 2. Диапазон сердечно-дыхательного синхронизма у здоровых пациентов (1) и больных с почечной патологией: 2 – без ХПН, 3 – с ХПН 1А, 4 – с ХПН 1Б, 5 – с ХПН 2А. Величина у здоровых пациентов принята за 100%

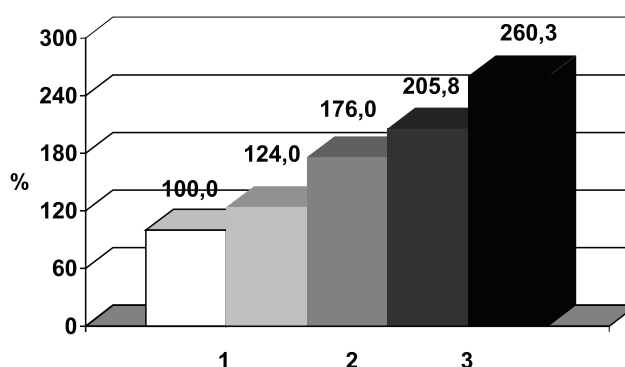


Рис. 3. Длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации у здоровых пациентов (1) и больных с почечной патологией: 2 – без ХПН, 3 – с ХПН 1А, 4 – с ХПН 1Б, 5 – с ХПН 2А. Величина у здоровых пациентов принята за 100%

У пациентов с хронической почечной недостаточностью 1А стадией индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше нормы на 74,2%, диапазон синхронизации – на 54,5%, а длительность развития синхронизации была больше нормы на 76,0%. Регуляторно-адаптивные возможно-

сти организма были снижены до «удовлетворительных».

При хронической почечной недостаточности 1Б стадии индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше такового у здоровых людей на 83,7%, диапазон сердечно-дыхательного синхронизма на

66,4%. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона превышала норму на 105,8%. Регуляторно-адаптивные возможности организма были снижены до «низких».

У больных с хронической почечной недостаточностью 2А стадии индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше нормы на 92,5% за счет меньшего диапазона сердечно-дыхательной синхронизации на 80,4% и большей длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона на 160,3%. При этом регуляторно-адаптивные возможности были значительно снижены и оценивались как «неудовлетворительные».

Выводы

1. У больных с хронической почечной недостаточностью индекс регуляторно-адаптивного статуса и регуляторно-адаптивные возможности тем меньше, чем больше степень тяжести хронической почечной недостаточности.

2. Изменения значений индекса регуляторно-адаптивного статуса достоверны даже при латентной стадии хронической почечной недостаточности.

3. Значения индекса регуляторно-адаптивного статуса являются дополнительным критерием оценки степени тяжести хронической почечной недостаточности на додиализном этапе.

Список литературы

1. Батюшин М.М. Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батюшин, П.Е. Павилайтте. – Элиста: ЗАОР НПП «Джангар», 2009. – 656 с.
2. Лопаткин Н.А. О классификации хронической почечной недостаточности / Н.А. Лопаткин, И.Н. Кучинский // Урология и нефрология. – 1975. – № 4. – С. 21–23.
3. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития / Н.А. Мухин,

В.С. Моисеев, Л.В. Козловская, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.В. Фомин, С.А. Шальнова, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 4. – С. 8–20.

4. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.

5. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010. – 243 с.

6. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент № 86860 от 20 сентября 2009 года / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В.

7. Тареев Е.М. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.

8. Ратнер М.Я. Оценка почечных функций и классификация их расстройств при заболеваниях почек / М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина // Ренальные дисфункции. – М.: Медицина, 1977. – С 32–54.

9. Рябов С.И. О классификации хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов, Б.Б. Бондаренко // Клиническая медицина. – 1975. – № 10. – С. 100–103.

10. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. – 1976. – № 16. – P. 31–41.

11. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis et al. // Ann Intern Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 461–470.

12. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am J Kidney Dis. – 2002. – № 39. – S. 1–266.

13. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate / A.L. Stevens, J. Coresh, T. Greene, A.S. Levey // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.

Рецензенты:

Перов Ю.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт» Министерства образования и науки РФ, г. Краснодар;

Чередник И.Л., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 22.11.2011.

УДК 618.33-001.8:616.831-005.4-053.3

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ МАГНИТОТЕРАПИИ И ГБО НА СОСТОЯНИЕ ЛИКВОРОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ**Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И.**

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития России», Самара,
e-mail: oksana_seven@mail.ru, <http://www.samsmu.ru>*

В статье представлена динамика клинических симптомов, данных инструментальных методов исследования у детей первых месяцев жизни с церебральной ишемией средней степени тяжести, получавших комплексное лечение с использованием физиотерапевтических методов. Предложенные авторами методики гипербарической оксигенации и общей магнитотерапии у детей с данной патологией позволяют улучшить микроциркуляцию мозговой ткани ребенка, перенесшего гипоксию, нормализовать ликвородинамику. Достоверно более выраженный клинический эффект наблюдали у пациентов, получавших общую магнитотерапию и ГБО – в 44,8% случаев, регресс гипорезорбтивных и ликвородинамических нарушений в 67,8% наблюдений.

Ключевые слова: церебральная ишемия, физиотерапевтические методы лечения, гипербарическая оксигенация, общая магнитотерапия

IMPACT OF GENERAL MAGNETOTHERAPY AND HBO IN LIQUORODYNAMICS CONDITION ON THE CHILDREN NEONATAL PERIOD WITH CEREBRAL ISCHEMIA**Davydkin N.F., Denisova O.I.**

State budget institution of higher education «Samara State Medical University, Department of Health and Social Development of Russia», Samara, e-mail: oksana_seven@mail.ru, <http://www.samsmu.ru>

The article describes the dynamics of clinical symptoms, these instrumental methods in children the first few months of living with cerebral ischemia of moderate severity who received combined treatment using physiotherapy techniques. Methodology proposed by the authors of hyperbaric oxygenation and total magnetic therapy in children with this disorder can improve the microcirculation of the brain tissue of the child, who overcame hypoxia normalize liquorodynamics. Significantly greater clinical benefit was observed in patients treated with total magnetic therapy and HBO – in 44,8% of cases, and regression hyporezorbtyvnyh liquorodynamic disorders in 67,8% of observations.

Keywords: cerebral ischemia, physiotherapy methods of treatment, hyperbaric oxygen therapy, the general magnetotherapy

Церебральная ишемия (ЦИ) – повреждение мозговой ткани, возникающее в результате длительного недостаточного поступления кислорода. ЦИ занимает в структуре заболеваемости одно из важнейших мест по частоте и значимости, составляя до 60–80% всех заболеваний раннего детского возраста и занимая 1-е место в структуре детской инвалидности. Ей отводят основную роль в формировании срыва адаптационных возможностей новорожденного. Патоморфологически эта патология проявляется в стойкой гипоксии мозговой ткани вследствие спазма мелких кровеносных сосудов, снижении уровня кровотока мозга, обменных расстройствах в нервных клетках [6, 12].

В лечении детей с церебральной ишемией превалирует лекарственная терапия. Однако она не всегда дает стойкий результат, обладает рядом побочных эффектов, таких как диспепсические явления, аллергические реакции и др. [1].

В настоящее время ведутся активный поиск и разработка новых, патогенетически

обоснованных, нелекарственных методов лечения. Ведущую роль среди них занимают методики теплолечения, массажа, остеопатии, сухой иммерсии, лечебной физкультуры, музыкотерапии. Методы электролечения представлены незначительно [2, 5, 11].

Одними из патогенетически обоснованных немедикаментозных методов лечения пациентов с данной патологией являются общая магнитотерапия и гипербарическая оксигенация (ГБО). По чувствительности различных органов и систем организма к магнитному полю нервная система занимает первое место. Под влиянием магнитного поля с малой величиной индукции снижается тонус церебральных сосудов, нормализуется ликвороток, улучшается кровоснабжение мозговой ткани, увеличивается ионная активность в тканях, происходит активация азотного и углеводно-фосфорного обмена [4, 13].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния общей магнитотерапии и гипербарической оксигенации на состояние ликвородинамики у детей с церебраль-

ной ишемией по совокупности клинико-инструментальных методов исследования.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 150 детей первого месяца жизни с церебральной ишемией средней степени тяжести, гипертензионно-гидроцефальным синдромом, находившихся на стационарном лечении в ММУ ДГКБ № 1 им. Н.Н. Ивановой г.о. Самара в 2009–2010 гг.

Для оценки эффективности проводимого лечения изучена динамика клинических и инструментальных изменений у всех пациентов. Клиническое обследование включало в себя изучение неонатологического анамнеза и неврологического статуса ребенка.

Ультразвуковое исследование у пациентов с церебральной ишемией включало в себя нейросонографию, выполняемую на аппарате «Siemens-LM» с использованием конвексного и линейного датчиков соответственно 3,5 и 7,5 МГц по стандартной методике А.С. Иова (1997).

Электроэнцефалографию проводили от аппарата «Нейрон-Спектр 4/ВП» по стандартной методике с использованием гипервентиляции и фотостимуляции.

По ведущему лечебному фактору рандомизированным способом дети с церебральной ишемией средней степени тяжести были разделены на статистически однородные группы по 50 человек каждая: I и II группы сравнения и III, основную, группу.

Лечение всех пациентов с данной патологией проводили согласно приказам Минздравсоцразвития РФ от 07.05.1998 г. № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям» и № 306 от 28.04.2007 г. «О внесении изменений в приказ МЗ РФ от 07.05.1998 г. № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям». Все лечебные факторы использовали с учетом сопутствующей патологии и противопоказаний. Всем детям назначали сосудистые препараты, ноотропы, витамины группы В, дегидратационную терапию (по показаниям), а также массаж с элементами лечебной физкультуры.

Пациентам II группы сравнения наряду со стандартным комплексом медикаментозного лечения назначали общую магнитотерапию по разработанной нами методике [7].

Ее проводили от аппарата «Колибри-эксперт» в конфигурации «призма» вращающимся импульсным магнитным полем, 1 режимом, частота импуль-

сов составляла 100 Гц, величина магнитной индукции – 10% от максимальной. Процедуру проводили за 30–40 мин до кормления или 30–40 мин после кормления. Длительность сеанса составляла 8–12 мин, ежедневно. Курс лечения составлял 8–10 процедур.

Дети III, основной, группы получали стандартную для данной патологии лекарственную терапию, курс общей магнитотерапии, а после его окончания им проводили курс гипербарической оксигенации (ГБО).

ГБО проводили в физиотерапевтическом отделении ММУ ДГКБ № 1 им. Н.Н. Ивановой в соответствии с требованиями ОНТП 24–86 МВД, СНиП 11–69–78, ГОСТ 12.2.052–81, ОМУ 42–21–26–88, ГОСТ Р 51316–99. Использовали барокамеру БЛКС – 3–01. Оборудование сертифицировано соответствующими инстанциями и допущено Минздравсоцразвития РФ и Госгортехнадзором России к проведению сеансов ГБО.

Перед первым сеансом ГБО-терапии родителей детей знакомили с сущностью предстоящего лечения в барокамере, требованиями к одежде ребенка. При помещении в барокамеру пациентов переодевали в хлопчатобумажное белье, на голову надевали хлопчатобумажную шапочку.

Для отпуска сеансов гипербарической оксигенации детям первых месяцев жизни нами разработано устройство в виде специального матрасика Г-образной формы. Он изготавливается из технического поролона, пропитанного огнезащитным составом. Матрасик располагается в барокамере, закрывая панели ввода, но тем самым не мешая ребенку двигаться [8].

Гипербарическую оксигенацию проводили детям в атмосфере чистого кислорода, проведения предварительного режима вымывания, давление повышали до 0,2–0,4 ати, со скоростью 0,1 ати в 2 мин, сатурация 15–20 мин, декомпрессия 0,1 ати в одну минуту. Длительность компрессии и декомпрессии составляла по 4 мин. Общая продолжительность сеанса – 30 мин. Курс лечения составлял 8–10 процедур, проводимых ежедневно [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Через 1 месяц после курса лечения проанализировали динамику клинических и ультразвуковых данных. Мы наблюдали положительную достоверную динамику основных жалоб по данным опроса родителей детей с церебральной ишемией (табл. 1).

Таблица 1

Динамика основных жалоб (по опросу родителей) после проведенного лечения (%)

Жалобы	I группа сравнения		II группа сравнения		III, основная, группа	
	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения
Нарушение сна	84	32	83	31,6	87	33,7
Срыгивание	56	21	52	18,2	55	15,8
Беспокойное поведение	78	22,2	77	25,4	79	17,6
Метеочувствительность	81	18,9	80	19,2	82	18,7

Однако уменьшение числа жалоб на нарушение сна, беспокойство ребенка, метеочувствительность было достоверно одинаковым во всех группах сравнения ($p > 0,05$).

Анализ динамики жалобы на срыгивание подтверждает более выраженный достоверный терапевтический эффект в III, основной, группе, дети которой получали

общую магнитотерапию и ГБО ($p < 0,05$). Различия между первой и второй, второй и третьей группами по этому признаку выявили лишь положительную тенденцию.

При оценке неврологического статуса ребенка с данной патологией обращали внимание на увеличение темпов роста головы, усиление сосудистого рисунка на коже головы, расхождение швов, выбухание большого родничка. Положительную динамику через 1 месяц после проведенного комплексного лечения отмечали во всех группах. Однако у пациентов I группы сравнения, не получавших физиотерапевтического лечения и II группы сравнения, получавших общую магнитотерапию, клинические проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома не наблюдали

у 33,2 и 31,6% соответственно ($p > 0,05$). Достоверно более выраженный терапевтический эффект наблюдали у пациентов III, основной, группы, получавших общую магнитотерапию и ГБО – у 44,8%.

Наиболее достоверную картину динамики гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей с церебральной ишемией дают данные нейросонодоплерографии (НСДГ). При оценке результатов лечения мы руководствовались как характеристикой ликвородинамических нарушений, так и гипорезорбтивных данных. Крайне важным для прогностической оценки состояния ребенка с данной патологией мы считаем наблюдение за участками перивентрикулярной лейкомаляции и псевдокистами (табл. 2).

Таблица 2

Динамика нейросонографических показателей на фоне проведенного лечения (%)

Показатель	I группа сравнения (%)		II группа сравнения (%)		III, основная, группа (%)	
	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения
Увеличение индекса тел боковых желудочков (ИТБЖ) <i>s</i>	100	43,4	100	40,8	100	35,6
Увеличение индекса тел боковых желудочков (ИТБЖ) <i>d</i>	100	42,7	100	40,1	100	35,2
Увеличение диастаза «кость-мозг»	100	51,2	100	41,0	100	27,8
Расширение межполушарной щели (МППЩ)	100	41,1	100	35,7	100	26,9
Увеличение глубины МППЩ	100	42,3	100	34,6	100	25,9
Наличие участков перивентрикулярной лейкомаляции	22,2	18,9	21,3	14,5	23,2	12,3
Наличие псевдокист	32,2	25,6	33	20,3	32,6	19,8

Ликвородинамические нарушения при изучаемой патологии представлены увеличением размеров диастаза «кость-мозг», увеличением индексов тел боковых желудочков мозга. Гипорезорбтивные изменения выражаются в увеличении размеров межполушарной щели и диастаза «кость-мозг».

Частота гипорезорбтивных нарушений у детей, не получавших физиотерапевтическое лечение, уменьшилась на 32%. У 57,3% пациентов данной группы наблюдения достоверно нормализовались размеры индекса тела боковых желудочков ($p < 0,05$).

При включении в лечебный комплекс общей магнитотерапии отмечали нормализацию индексов тела боковых желудочков у 59,2% детей, уменьшение размеров диастаза «кость-мозг» у 59% и межполушарной щели у 64,3%. Анализируя полученные данные, на фоне проведенного лечения выявляется положительная динамика как ги-

порезорбтивных, так и ликвородинамических изменений.

У детей, получавших комплексное лечение в сочетании с ГБО и общей магнитотерапией, наблюдали наибольшую положительную динамику НСДГ показателей. У 65,4% пациентов данной группы отмечали уменьшение индексов боковых желудочков, у 72,1% – снижение диастаза «кость-мозг», у 74,3% – уменьшение размеров межполушарной щели ($p < 0,05$) по сравнению с I группой.

У 23% наблюдаемых детей отмечали наличие перивентрикулярной лейкомаляции. Обратному развитию на фоне лечения она подверглась у пациентов во всех трех группах. Однако достоверное снижение числа больных с такой ультразвуковой картиной мозговой ткани мы наблюдали лишь у детей, получавших физиотерапевтическое лечение. У больных II группы сравне-

ния – у 22,5%, III, основной, группы – у 47% ($p < 0,05$).

У трети детей с церебральной ишемией, находившихся под нашим наблюдением, наблюдали наличие псевдокист или симптом «швейцарского сыра». На фоне проведенной терапии статистически достоверные изменения в виде полного рассасывания данных образований или уменьшения их размеров отмечали лишь во II и III группах – у 32,2% и 33,1% соответственно.

При изучении динамики электроэнцефалографических показателей выявлены сле-

дующие изменения. При поступлении у всех наблюдаемых нами пациентов регистрировалась полиритмичная, медленноволновая активность, с преобладающей частотой 2–3,5 Гц, амплитудой до 80 мкВ. Специфической эпилептической активности также не было выявлено. У 52% детей I группы, 49,4% II группы, 51,4% III группы до начала терапии отмечали признаки дисфункции срединных структур, проявляющиеся в виде сглаженности зонального рисунка электроэнцефалограммы, положительных проб на гиперкапнию и фотостимуляцию.

Таблица 3

Динамика электроэнцефалографических показателей на фоне проведенного лечения (%)

Показатель	I группа сравнения (%)		II группа сравнения (%)		III, основная, группа (%)	
	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения	до лечения	через месяц после лечения
Сглаженность зонального рисунка	52	28,4	50,4	21,0	51,4	14,9
Положительная гиперкапническая проба	34,3	13,7	33,5	7,5	33,8	6,4
Положительная проба при фотостимуляции	28,9	9,5	29,1	5,8	29,2	4,1

После проведенного лечения у всех пациентов наблюдали положительную динамику показателей ЭЭГ. Однако достоверные изменения отмечали лишь у детей II и III групп. Так, восстановление картины зонального рисунка электроэнцефалограммы соответственно возрастной норме мы отмечали у 29,4% больных II группы и 36,5% III группы ($p < 0,05$). Достоверные отрицательные пробы на гиперкапнию и фотостимуляцию наблюдали только у детей III группы по сравнению с данными у детей I и II групп ($p < 0,05$).

Таким образом, предложенные нами методики немедикаментозного лечения церебральной ишемии у детей неонатального периода позволяют значительно повысить эффективность стандартной терапии данной патологии.

Список литературы

1. Братова Е.А. Влияние различных методов лечения на состояние церебральной гемодинамики и когнитивных функций с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 22 с.
2. Егорова И.А. Остеопатия при гипертензионно-гидроцефальном синдроме у детей первых месяцев жизни // Нелекарственная медицина. – 2007. – № 2. – С. 48–56.
3. Давыдкин Н.Ф., Дровяникова Л.П. К методике проведения сеанса ГБО в барокамере ОКА-МТ // Новые технические решения в диагностике и лечении эндокринной системы. Новое в диагностике и лечении в медицине. – Куйбышев, 1980. – С. 70–72.
4. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 560 с.
5. Лосинская Н.Е., Кирьянова В.В. Электрофорез лекарственных веществ по глазнично-затылочной методике

у детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения головного мозга // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. – № 1. – С. 13–17.

6. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – СПб.: Питер, 2001. – 224 с.

7. Способ лечения перинатальной энцефалопатии, гидроцефально-гипертензионного синдрома у детей: патент 2356586 РФ, МПК А61N 2/04 / Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И. № 2007135066/14(038340); заявка от 20.09.2007; опубликовано 27.05.2009, бюл. № 15.

8. Устройство для проведения гипербарической оксигенации у детей: патент 71069 РФ, МПК А61G 10/00 / Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И., Долинина С.В. № 2007131942/22; заявка от 21.08.2007; опубликовано 27.02.2008, бюл. № 6.

9. Способ диагностики перинатальной патологии центральной нервной системы ишемически-гипоксического генеза у детей неонатального периода: рационализаторское предложение № 83 от 16.03.2010 / Денисова О.И.

10. Троицкая Н.Б. Нейросонографический мониторинг в диагностике перинатальной патологии ЦНС // Вопросы современной педиатрии: материалы IX конгресса педиатров России. – М., 2004. – Т. 3. – С. 419.

11. Физиотерапия в педиатрии / под. ред. А.Н. Разумова. – М.: Омск, 2002. – 130 с.

12. Beintema D.J. A neurological study of newborn infants. Clinics in developmental medicine. – Spastics International Medical Publications. – 2008. – № 28. – P. 432–435.

13. Ropper A.H. Treatment of intracranial hypertension. – Neurological and Neurosurgical Intensive Care, 3rd ed. – New York: Raven, 2003. – P. 29–52.

Рецензенты:

Пименов Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Самара;

Богданова Л.П., д.м.н., профессор кафедры реабилитации и сестринского дела НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 30.11.2011.

УДК: 616.381-08-035

ЭНТЕРОСОРБЦИОННАЯ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЭНДОТОКСИКОЗОМ

¹Дибиров М.Д., ¹Костюченко М.В., ²Елинсон В.М., ²Лямин А.Н.¹Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва,
e-mail: www.dibirov@mail.ru, e-mail: boxMarina@yandex.ru;²Российский государственный технологический университет им. К.Э. Циолковского, Москва

В работе представлены результаты проведенного анализа лечения 254 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, сопровождающейся выраженным эндотоксикозом и синдромом кишечной недостаточности. На основе разработанного алгоритма дифференцированного подхода к выбору методов коррекции эндотоксикоза показано преимущество раннего комплексного применения энтеросорбции и экстракорпоральных методов детоксикации в структуре лечения у данной категории больных. Обоснована целесообразность применения для энтеросорбции бактерицидных зондов с наноструктурированной поверхностью в комплексе проведения ранней хирургической детоксикации. Применение модифицированной тактики позволило снизить развитие гепаторенальной дисфункции до 4,3% и полиорганной недостаточности до 7,2%.

Ключевые слова: острая хирургическая патология, эндотоксикоз, энтеросорбция, экстракорпоральная детоксикация

ENTEROSORBPTIONAL AND EXTRACORPOREAL CORRECTION HOMEOSTATIC CHANGES IN THE TREATMENT OF THE ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY WITH ENDOTOXICOSIS

¹Dibirov M.D., ¹Kostyuchenko M.V., ²Elinson V.M., ²Lyamin A.N.¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow,
e-mail: www.dibirov@mail.ru, e-mail: boxMarina@yandex.ru;²Russian State University of Aviation Technology, Moscow

The analysis of 254 patients with the acute surgical abdominal pathology accompanied expressed endotoxiosis and intestinal insufficiency is carried out. Based on the developed algorithm of the differentiated approach to a choice of methods of correction endotoxiosis the advantage of early application enterosorbition and extracorporeal detoxification in the treatment structure these category of patients is shown. The expediency of application of bactericidal probes with nanomodified surface for enterosorbition in a complex early surgical detoxication is proved. Application of modified tactics has allowed to decrease hepatorenal dysfunction to 4,3% and multiorgan failure to 7,2%.

Keywords: acute surgical pathology, endotoxiosis, enterosorbition, extracorporeal detoxification

Проблема устранения хирургического эндотоксикоза является одной из наиболее значимых в современной медицине, особенно при оказании неотложной хирургической помощи. Тяжелая острая абдоминальная хирургическая патология в значительном проценте случаев сопровождается развитием эндотоксикоза. В зависимости от степени тяжести эндотоксикозной агрессии в послеоперационном периоде развиваются нарушения функций различных органов и систем. Как правило, первыми на пути эндотоксикоза в структуре органных нарушений оказываются печень и почки, являющиеся органами детоксикационно-метаболической системы организма [4]. Угнетение их функции наблюдается у 16–50% пациентов, что утяжеляет течение послеоперационного периода и ухудшает прогноз [1, 6]. При этом развитие синдрома кишечной недостаточности существенно увеличивает вклад в прогрессирование хирургического эндотоксикоза и печеночно-почечной недостаточности [2, 3, 5]. Разработка оптимальных

схем лечения хирургического эндотоксикоза и профилактики прогрессирования органной (печеночно-почечной недостаточности) в послеоперационном периоде является приоритетным направлением в современной неотложной абдоминальной хирургии.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов хирургических вмешательств у больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости путем оптимизации комплексной схемы лечения эндотоксикоза в послеоперационном периоде на основе сочетанного применения энтеросорбции и экстракорпоральных методов детоксикации.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 254 пациентов с острой хирургической патологией брюшной полости, сопровождавшейся эндотоксикозом средней и тяжелой степени, потребовавшей экстренного оперативного пособия. Наблюдавшиеся нозологические формы острой хирургической патологии и спектр выполненных операций представлены в табл. 1.

Таблица 1

Нозологические формы и спектр выполненных операций

Нозология	Спектр операций	Количество больных
Перфоративные язвы желудка и 12-перстной кишки	Стволовая ваготомия и пилоропластика	67
	Ушивание перфоративной язвы	48
Перфорация тонкой кишки (при острых язвах, инородным телом)	Ушивание острых язв	19
	Резекция участка тонкой кишки	27
Некроз участка тонкой кишки	Резекция участка тонкой кишки	25
Острый гангренозный аппендицит	Аппендэктомия	42
Острый гангренозный холецистит	Холецистэктомия	26

У всех больных помимо стандартных методов обследования проводили оценку тяжести состояния по шкале APACHE II. При этом в случае наличия перитонита его тяжесть и прогноз, а также необходимость санационных релапаротомий определяли по Мангеймскому индексу. Оперативное пособие у таких больных дополнялось не только санацией, но и назоинтестинальной интубацией. Для динамического контроля и раннего выявления органной дисфункции использовали посиндромный диагностический алгоритм, включавший мониторинг эндотоксикоза (лейкоцитоз, ЛИИ, нейтрофильный индекс, общую и эффективную концентрацию альбумина, вещества средней молекулярной массы, креатинфосфокиназу), мониторинг функционального состояния печени (общий белок, альбумин, фибриноген, АЛТ, АСТ, билирубин, щелочную фосфатазу, мочевины) и почек (креатинин, объем мочеотделения, уровень клубочковой фильтрации, калий, натрий), оценку их функционального резерва (ФР), мониторинг синдрома кишечной недостаточности (моторно-эвакуаторная и всасывательная активность).

Все больные были распределены на три группы, идентичные по полу, возрасту и патологии: группа 1 – пациенты, которым обеспечивали применение с первых суток послеоперационного периода комплекса ранней (при APACHE менее 15) экстракорпоральной детоксикации и энтеросорбции стандартными зондами ($n = 84$), группа 2 – пациенты, которым проводилась ранняя экстракорпоральная детоксикация и энтеросорбция с использованием зондов с наномодифицированной бактерицидной поверхностью ($n = 68$), группа 3

(контрольная группа) – пациенты ($n = 102$), которым в послеоперационном периоде применяли стандартную тактику ведения (полный комплекс лечения, но с использованием экстракорпоральной детоксикации в более поздние сроки, при APACHE около 20 и выше, и без энтеросорбции с помощью бактерицидных зондов). Во всех группах экстракорпоральная детоксикация проводилась на аппаратах Prisma и Prisma flex (Gambro). Энтеросорбция выполнялась с первых суток после операции с применением препарата Энтеросорб и пектинсодержащих препаратов. Статистическая обработка производилась с помощью программ MS Excel 2003, BioStat 8.

Результаты исследования и их обсуждение

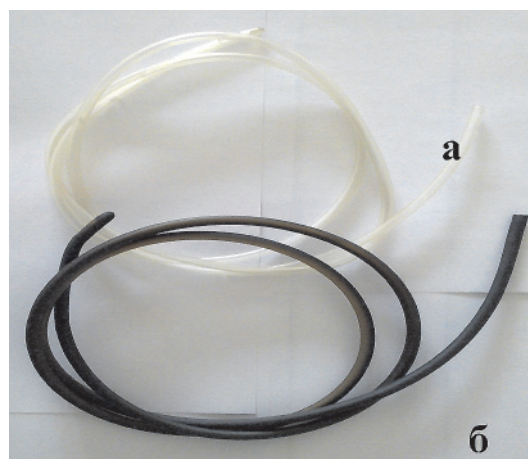
В основных группах (группа 1 и группа 2) разрешение эндотоксикоза и профилактика нарушений функций печени и почек проводились с первых суток послеоперационного периода с помощью комплекса мероприятий, включавшего: детоксикацию, профилактику синдрома интраабдоминальной гипертензии, протекцию слизистых оболочек, гепато- и нефропротекцию. При этом выбор комплекса методов детоксикации и уточнение её объема определяли в соответствии с выработанной нами в ранее проведенных исследованиях схемой, приведенной в табл. 2.

Таблица 2

Дифференцированный подход к выбору комплекса методов детоксикации

Баллы по шкале APACHE II	Комплекс первой линии	Комплекс усиленной и дополнительной коррекции
До 10	Энтеросорбция + сочетанная инфузионная детоксикация	Пероральное введение энтеросорбентов (предпочтительно применение пектинсодержащих препаратов). Сочетанная инфузионная детоксикация (делюция, форсированный диурез, инфузии альбумина, трансфузии плазмы)
От 10 до 15	Энтеросорбция, кишечный лаваж + сочетанная инфузионная детоксикация	Энтеросорбция и лаваж через зонд. При нарастании явлений эндотоксикоза или выявлении скрытой фазы печеночно-почечной недостаточности присоединение экстракорпоральных методов детоксикации (ЭКД). Выбор метода экстракорпоральной детоксикации в зависимости от превалирования печеночного или почечного компонента
Более 15	Энтеросорбция, кишечный лаваж + экстракорпоральная детоксикация + сочетанная инфузионная детоксикация	Комплекс методов применяется одновременно с первых суток после операции. Методом выбора экстракорпоральной детоксикации является гемофильтрация

Применение предложенного алгоритма позволило ускорить ликвидацию эндотоксикоза, сократить сроки нормализации гомеостатических параметров организма и функционирования органов детоксикационно-метаболической системы, в том числе печени и почек как в группе 1, так и в группе 2 (табл. 3). Однако в группе 2 для проведения энтеральной детоксикации (энтеросорбции и кишечных лаважей с последующей энтеральной коррекцией водно-электролитного, кислотно-основного, а затем и белково-энергетического гомеостаза) применяли специальные зонды с наноструктурированной бактерицидной поверхностью (полиэтилентерефталат – ПЭТФ), разработанные на кафедре Московского авиационно-технологического университета (рисунок а, б).



Зонды для проведения энтеральной детоксикации:
а – стандартный зонд; б – зонд с наноструктурированной поверхностью

Таблица 3

Динамика характеристик хирургического эндотоксикоза и состояния органов детоксикационно-метаболической системы ($M \pm m$)

Параметры	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут
О.белок	57,32 ± 3,2	62,53 ± 4,8	58,65 ± 4,7	61,22 ± 4,3	60,01 ± 5,1	60,25 ± 5,1
Альбумин	31,8 ± 2,4	35,4 ± 3,2	32,1 ± 2,4	34,8 ± 3,1	33,05 ± 1,3	32,14 ± 2,5
Лейкоциты	14,2 ± 2,1	8,6 ± 2,8	14,8 ± 2,1	7,8 ± 2,1	11,6 ± 3,5	19,8 ± 3,2
МСМ	0,523 ± 0,011	0,267 ± 0,020	0,515 ± 0,042	0,255 ± 0,012	0,491 ± 0,010	0,401 ± 0,009
КФК	301,24 ± 9,45	76,54 ± 12,35	312,56 ± 15,2	68,24 ± 14,7	308,35 ± 18,62	248,35 ± 10,24
АЛТ	63,2 ± 4,8	42,5 ± 5,3	64,82 ± 3,8	40,55 ± 3,5	62,51 ± 5,86	48,5 ± 4,54
АСТ	58,3 ± 3,6	40,1 ± 3,5	57,18 ± 5,51	40,08 ± 4,51	51,43 ± 4,32	48,43 ± 5,22
Мочевина	12,2 ± 3,8	6,8 ± 2,0	11,6 ± 2,9	6,6 ± 2,5	12,8 ± 1,4	8,8 ± 1,5
Креатинин	79,3 ± 6,7	65,4 ± 2,7	82,1 ± 9,5	60,5 ± 6,5	80,3 ± 6,7	78,3 ± 4,5
ФР печени	1,4 ± 0,08	1,5 ± 0,06	1,2 ± 0,08	1,5 ± 0,03	1,2 ± 0,08	1,3 ± 0,03
ФР почек	6,8 ± 0,4	6,9 ± 0,8	6,4 ± 0,1	6,8 ± 0,7	2,4 ± 0,1	3,2 ± 1,1

Это обеспечило бактерицидное влияние на энтеральную среду и тенденцию к более быстрой нормализации критериев детоксикации. Бактерицидность зондов с наноструктурированной поверхностью исследовалась на кафедре Московского авиационно-технологического университета аппликационным методом с использованием штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 54383 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и грибов (*Candida albicans*).

Было выявлено снижение титра микроорганизмов в зависимости от вида наномодификации поверхности зондов (табл. 4).

Заметно, что практически во всех случаях происходит селективное увеличение антимикробной активности при использовании зондов с наноструктурированной поверхностью. Выявленная антимикробная активность наномодифицированной поверхности зонда служила дополнительным критерием,

определяющим целесообразность использования этих конструкций для энтеросорбции из-за их влияния на энтеральную среду.

Применение предложенного алгоритма ранней комплексной детоксикации с применением ранней энтеросорбции, в том числе с использованием зондов с наноструктурированной поверхностью, и ранней экстракорпоральной детоксикации позволило в послеоперационном периоде у больных с острой абдоминальной хирургической патологией снизить процент гепаторенальных дисфункций и полиорганной недостаточности (табл. 5). Отмечено также, что энтеральная детоксикационная терапия с применением зондов с наноструктурированной поверхностью ускоряла нормализацию моторно-эвакуаторной и всасывательной активности кишечника: длительность его пареза у больных группы 2 составила $1,2 \pm 0,6$ суток в сопоставлении с группой 1 ($1,6 \pm 0,8$ суток) и группой контроля ($2,8 \pm 1,2$ суток).

Таблица 4

Антимикробная активность образцов зондов с модифицированной наноструктурированной поверхностью в отношении различных видов микроорганизмов*

Режим	Использованные тест-штаммы			
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans
Контроль	Снижение титра в 2 раза	Нет снижения титра	Нет снижения титра	Нет снижения титра
Метод 1	Снижение титра в 4 раза	Снижение титра в 3 раза	Снижение титра в 4 раза	Снижение титра в 5 раз
Метод 2 50 нм а-С:Н	Снижение титра в 4 раза	Снижение титра в 4 раза	Снижение титра в 3 раза	Снижение титра в 6 раз

Примечания:

- *1) контроль – наноструктурированная поверхность, покрытая ПЭТФ (полиэтилентерефталат);
 2) метод 1 – обработка наноструктурированной поверхности с ПЭТФ-покрытием 10 минут направленными потоками инертных газов для дополнительной модификации поверхности полимера;
 3) метод 2 – метод 1 плюс нанесение углеродсодержащей плёнки (алмазоподобное нанопокрывание толщиной 50 нм).

Таблица 5

Эффективность комплексного подхода к устранению хирургического эндотоксикоза

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3 (контроль)
Длительность пареза кишечника, сутки	1,6 ± 0,8	1,2 ± 0,6	2,8 ± 1,2
Длительность пребывания пациента в ОРИТ, сутки	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	2,6 ± 0,5
Длительность проведения экстракорпоральной детоксикации, ч	5,4 ± 1,2	5,3 ± 0,8	12,2 ± 4,8
Развитие гепаторенальной дисфункции, %	4,5	4,3	17,8
Развитие полиорганной недостаточности, %	7,4	7,2	26,4

Выводы

1. Применение дифференцированного подхода к выбору тактики ранней комплексной детоксикации, включающей энтеросорбцию и экстракорпоральную детоксикацию, у больных с острой абдоминальной хирургической патологией позволяет эффективно устранять эндотоксиновую агрессию и уменьшать развитие гепаторенальной дисфункции.

2. Проведение энтеральной детоксикации (энтеросорбции и кишечных лаважей с последующей энтеральной коррекцией водно-электролитного, кислотно-основного, а затем и белково-энергетического гомеостаза), особенно в условиях ухудшения микробиоценоза кишечника (при перитоните, ОКН, полиорганной недостаточности) целесообразно осуществлять с помощью специальных зондов с наноструктурированной бактерицидной поверхностью.

Список литературы

1. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. – Симферополь, 2000. – 688 с.

2. Жидовинов Г.И., Климович И.Н., Матюхин В.В. Пути улучшения лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №1. – С. 43–46.

3. Петухов В.А., Магомедов М.С. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии // Consilium Medicum. Хирургия. – 2008. – №2. – С. 34–39.

4. Рожков А.Г., Карандин В.И. Эфферентная терапия в хирургической клинике. – М., 2010. – 256 с.

5. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению / В.С. Савельев, В.А. Петухов, А.В. Каралкин и др. // Трудный пациент. – 2005. – №4. – С. 12–18.

6. Watanabe F.D., Kahaku E., Demetriou A.A. In book: Support of the acutely failing liver. – 2000. – P. 45–52.

Рецензенты:

Бакулин И.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, г. Москва;

Васина Т.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины Медицинского факультета Российского университета дружбы народов, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 614-2

СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Колядо В.Б., Костин В.И., Дорофеев Ю.Ю., Вершинина Т.В.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,
Барнаул, e-mail: 368848@bk.ru

Используя соответствующее программное обеспечение и Интернет, врач муниципального медицинского учреждения, проведя минимальный набор обследований, может записать пациента на прием или исследование в расписание регионального медицинского учреждения на свободную и удобную для пациента конкретную дату и время приема, распечатав талон. Такие проекты имеют большую социальную значимость для региона, развивая систему здравоохранения за счет повышения адресности специализированной медицинской помощи и повышения ее доступности.

Ключевые слова: медицинская помощь, диагностический центр

MODERN ORGANIZATIONAL-TECHNICAL DECISIONS OF INCREASE OF AVAILABILITY OF SPECIALIZED MEDICAL AID

Koliado V.B., Kostin V.I., Dorofeev U.U., Vershinina T.V.

GBOU VPO «Altai State Medical University», Barnaul, e-mail: 368848@bk.ru

Using the corresponding software and the Internet, the doctor of medical municipal authorities having lead the minimal set of examinations can write down the patient on reception or examination in the regional medical authority for free and convenient for the patient date and time, printed the coupon. The patient comes by time named in the coupon to the appointed date and, that is important, passing the registry, at once goes on reception. Such projects have a big social significance for the region developing the health system at the expense of increasing of the addressness of specialized medical aid increasing of its availability.

Keywords: medical aid, the diagnostic center

В здравоохранении Российской Федерации на данном этапе развития отмечается централизация специализированной медицинской помощи, концентрация высокоинформативных методов диагностики, науко- и ресурсоемких лечебных и реабилитационных технологий на уровне межрайонных и межмуниципальных медицинских учреждений и региональных многопрофильных и специализированных больниц, диспансеров, диагностических центров.

Одной из основных трудностей обеспечения доступности и качества специализированной медицинской помощи является слабое развитие инфраструктуры, в первую очередь, транспортной в большинстве районов Российской Федерации.

Немаловажным аспектом является то, что достаточно большая часть специализированной медицинской помощи оказывается в амбулаторно-поликлинических условиях и на догоспитальном этапе. Это и консультативный прием узких специалистов, и проведение большого количества исследований, и медицинское обследование, и подготовка пациента для медико-социальной экспертизы, и объемная подготовка пациента для госпитализации.

Для большинства сельских жителей поездка даже внутри региона, проживание в течение периода обследования, подготовки на догоспитальном этапе, получения

специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара представляет собой существенные материальные и организационные трудности.

В условиях развития региональных медицинских центров с каждым годом все больше и больше пациентов за специализированной медицинской помощью обращаются не по месту жительства, в межмуниципальные и региональные лечебно-профилактические учреждения.

Для сохранения высокой пропускной способности, поддержания качества оказываемой специализированной внебольничной медицинской помощи на должном уровне, сокращении времени пребывания пациента вне дома все большую актуальность приобретает использование различных организационно-технических решений в маршрутизации и упорядочивании потоков пациентов.

Сокращение сроков оказания специализированной медицинской помощи (консультативная помощь, диагностические исследования, догоспитальный этап) является не только путем повышения пропускной способности учреждений второго и третьего уровней, но и существенным повышением качества медицинской помощи. По опыту работы консультативных поликлиник, диагностических центров, поликлинических отделений диспансеров определенная часть

пациентов не дожидается окончания своего обращения и уезжает раньше, не получив в полной мере того комплекса консультативно-диагностических и подготовительных мероприятий, который продиктован состоянием его здоровья и определен стандартами и порядками оказания медицинской помощи. Основная причина – длительность ожидания.

Немаловажным аспектом специализированной помощи в современных условиях является ее доступность. «Попасть» в межмуниципальный центр или областное (краевое) медицинское учреждение довольно часто для пациентов бывает затруднительно. Здесь на первый план выходит решение двух ключевых проблем:

1. Четкое планирование работы межмуниципального и регионального медицинского учреждения и его поликлинического структурного подразделения в соответствии с потребностями в специализированной амбулаторно-поликлинической медицинской помощи.

2. Тесное и взаимовыгодное сотрудничество муниципальных ЛПУ (учреждений четвертого и пятого уровней) и межмуниципальных и региональных центров (учреждений третьего, второго, а иногда и первого уровня) в части преемственности в оказании медицинской помощи.

Зачастую специфика оказываемой специализированной медицинской помощи определяет не самостоятельное обращение пациента в межмуниципальное или региональное ЛПУ, а направление его лечащим врачом из муниципального лечебно-профилактического учреждения.

Для рационального использования ресурсов межмуниципальных и региональных ЛПУ важна обоснованность направления пациента в них и достаточная подготовка пациента на муниципальном уровне (минимальный набор основных обследований и заключений, а также четкое определение цели направления лечащим врачом, иногда даже с привлечением работы врачебной комиссии).

Имея на руках направление, пациенту необходимо обратиться в регистратуру областного (краевого) ЛПУ, чтобы получить талон на прием. Сложность заключается в том, что вероятность получить талон на приём в день обращения мала, так как учреждение зачастую оказывает медицинскую помощь населению нескольких городов и районов, а иногда и всей области и талоны разбираются заранее. Это создает достаточно большие неудобства – ожидание в очереди, отсутствие гарантии попасть на прием сразу в день обращения – все это

создает дополнительные трудности для пациентов, особенно для сельских жителей (проживание, питание и пр.). Таким образом, в условиях чрезмерной загруженности специализированных медицинских учреждений направленный в них пациент, приехав, не всегда может попасть на амбулаторный прием в тот же день, то есть, оказание специализированной медицинской помощи уже на этом этапе удлиняется.

Для более четкой организации работы поликлинических отделений региональных ЛПУ, сокращения сроков ожидания специализированной медицинской помощи, упорядочивания потоков пациентов в ряде регионов России стали применяться различные организационно-технические решения в виде формирования электронного расписания приема пациентов и удаленного доступа к этому расписанию врачей, направляющих ЛПУ (прежде всего, муниципальных учреждений четвертого и пятого уровней).

Системы дистанционной (удаленной) записи пациентов на прием представляют собой в большинстве случаев регистратурно-учетную информационную систему областного (краевого) ЛПУ, позволяющую планировать его работу, осуществлять дистанционную запись пациентов на прием, проводить анализ востребованности различных специалистов, лечебных и диагностических методик. При наличии собственной информационной системы внутри ЛПУ для направляющих ЛПУ просто предоставляется автоматизированное рабочее место регистратора.

Технология работы систем дистанционной записи на прием (*удаленной регистратуры*):

1. Лечащий врач (врач первичного звена, участковый врач) определяет потребность пациента в специализированной медицинской помощи (консультации узкого специалиста, дообследовании, коррекции лечения, решении вопроса о необходимости госпитализации и пр.).

2. Проведя необходимый объем обследований на уровне муниципального ЛПУ, оформив должным образом необходимую медицинскую документацию (выписку из медицинской карты, результаты обследований, направление), врач направляет в специализированное региональное учреждение.

3. Используя инструмент *удаленная регистратура*, есть возможность на месте выбрать имеющее свободное и удобное для пациента дату и время приема из электронного расписания межмуниципального или регионального ЛПУ, записать пациента на прием и выдать ему талон на прием к врачу (распечатать).

4. Пациент со всеми необходимыми документами, в том числе и с распечатанным талоном, приезжает на прием к врачу (на обследование) прямо к указанной дате и времени, и, минуя регистратуру, сразу попадает на прием.

5. При решении нескольких задач врач муниципального ЛПУ может записать одного пациента сразу на несколько врачебных

приемов различных специалистов и необходимые исследования, ведь ему предоставлено всё электронное расписание, в котором он может сконфигурировать и оптимизировать маршрут пациента.

Принципиальная схема работы систем дистанционной записи пациентов на прием представлена на рис. 1.

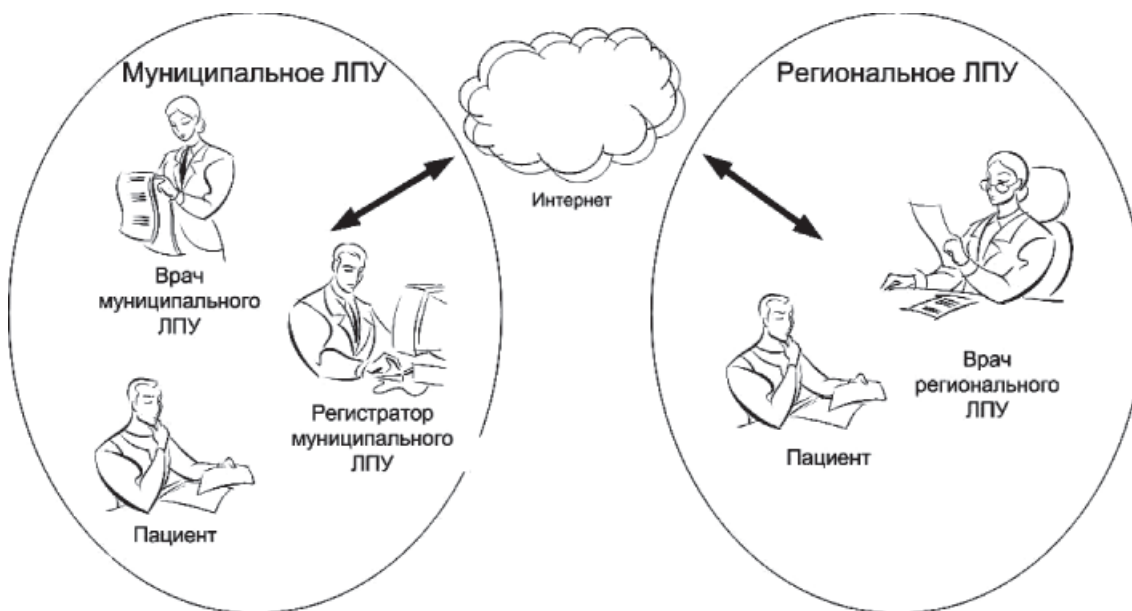


Рис. 1. Принципиальная схема работы систем дистанционной записи на прием

Технически большинство систем реализуются с применением web-технологий, поскольку они обеспечивают минимальные затраты со стороны конечного пользователя системы – регистратора медицинского учреждения, легкость и быстроту внедрения, удобство использования и отсутствие необходимости в специальном обучении, независимость от платформы и установленного программного обеспечения.

Главное преимущество использования систем удаленной записи на прием – это повышение доступности специализированной медицинской помощи. Пациент с приема направляющего врача выходит с направлением и уже с талоном на прием в областное (краевое) медицинское учреждение, где зафиксированы гарантированные дата и время приема. Талон в печатном виде является необходимым и достаточным документом для приема в специализированном учреждении на указанное в талоне время и дату. Нет необходимости пациенту ехать заранее, стоять в очереди к регистратуре и ожидать еще 2–3 дня, а на некоторые виды плановой медицинской помощи 1–2 недели.

Поскольку в большинстве региональных ЛПУ существуют большие очереди к регистратуре, то использование удаленной регистратуры позволяет существенно

разгрузить регистратуру областного (краевого) ЛПУ, повысив, тем самым качество и комфорт обслуживания пациентов.

Во многих специализированных медицинских учреждениях в течение длительного времени сформировался поток самообращающихся больных. С одной стороны, существует законное право пациента выбрать медицинское учреждение и обратиться в него за медицинской помощью. С другой стороны, по факту – это самотек неподготовленных больных, без достаточных медицинских показаний, все это вносит существенный беспорядок в возможности оказания специализированной медицинской помощи, создавая очередность для остальных пациентов. Использование системы удаленной регистратуры позволяет повысить уровень взаимодействия с муниципальными учреждениями, перевести преемственность в оказании медицинской помощи на новый уровень, существенно снизить поток пациентов, обращающихся самостоятельно, упорядочив его, с сохранением прав застрахованных в системе медицинского страхования.

На примере работы удаленной регистратуры Диагностического центра Алтайского края можно оценить востребованность таких организационно-технических решений (рис. 2).

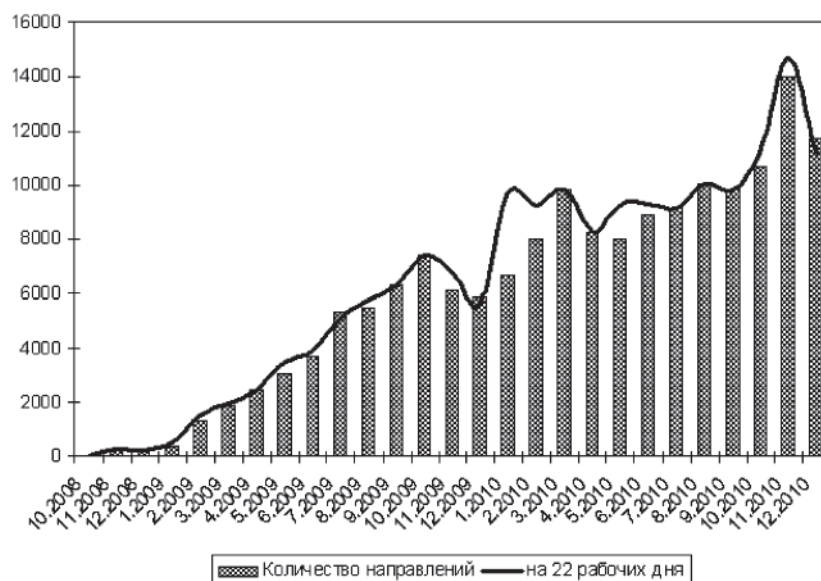


Рис. 2. Динамика направлений в Диагностический центр Алтайского края посредством удаленной регистратуры (абсолютное количество направлений в месяц и стандартизованное на 22 рабочих дня)

В целом, такие проекты имеют большую социальную значимость для региона, развивая систему здравоохранения за счет повышения адресности специализированной медицинской помощи и повышения ее доступности. Разработка позволяет получение нематериальных выгод, таких как облегчение процедуры попадания на прием к специалистам областных (краевых) учреждений. Материальную выгоду получают пациенты, а это экономия средств и времени жителей удаленных населенных пунктов на повторный проезд, проживание, питание во время ожидания своей очереди. Также отсутствие необходимости стоять в очередях положительно сказывается на сервисной составляющей медицинской помощи.

Список литературы

1. Виноградов В.А. Совершенствование управления здравоохранением на региональном уровне с использованием информационных технологий: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 37 с.
2. Голованова О.Ю., Пташинская В.А., Беяков В.К. Информационное обеспечение производства медицинских услуг в различных лечебно-профилактических учреждениях // Объединенный медицинский журнал. — М., 2004. — №2(8). — С. 35–37.

3. Гусев А.В. Электронная регистратура: обзор решений специально для журнала «врач и информационные технологии» // Врач и информационные технологии. — 2010. — № 6. — С. 4–15.

4. Илюшин Г.Я., Лиманский В.И., Шехтер А.А. Методы реализации региональной системы электронного здравоохранения на примере проекта «удаленная регистратура» // Системы и средства информатики. — 2006. — № 1, Т. 16. — С. 123–140.

5. Илюшин Г.Я. Информационная архитектура региональных проектов здравоохранения на примере проекта «удаленная регистратура» // Информационное общество. — 2006. — № 1. — С. 31–40.

6. Организационно-функциональное моделирование работы регистратуры на основе реинжиниринга бизнес-процессов / И.В. Ушаков, Н.Ф. Князюк, И.С. Кицул, Е.Н. Федорова, О.А. Парфенова // Главврач. — 2008. — № 3. — С. 33–39.

Рецензенты:

Назаренко Н.В., д.м.н., профессор, зав. отделом стационарзамещающих лечебных технологий, Краевое государственное учреждение здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул;
Ремнев А.Г., д.м.н., профессор, зав. диагностическим отделением Учреждения Алтайского краевого Совета профсоюзов Санаторий «Барнаульский», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 27.10.2011.

УДК: 612.1+615.014.425:796/799

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Корнякова В.В., Конвай В.Д., Фомина Е.В.*ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздрава России», Омск, e-mail: bbk_2007@inbox.ru, http://www.omsk-osma.ru*

Изучены метаболические изменения, происходящие в организме при физических нагрузках, с позиций теории острого нарушения метаболизма пуринов и проведена их коррекция селенитом натрия. Физические нагрузки моделировали методом принудительного плавания с грузом на белых крысах самцах. Установлено, что интенсивные физические нагрузки сопровождаются острым нарушением метаболизма пуринов, сопряженным с усиленной генерацией ксантиноксидазой активных кислородных метаболитов, истощающих антиоксидантную систему и усиливающих липопероксидацию ненасыщенных жирных кислот мембран эритроцитов. Введение селенита натрия в дозе 30 мкг/кг массы не только способствует снижению катаболизма пуринов до урата, но и предотвращает истощение в эритроцитах антиоксидантной системы и усиление в них перекисного окисления липидов. Полученные данные могут быть положены в основу новых способов диагностики и коррекции метаболических нарушений при интенсивных физических нагрузках.

Ключевые слова: физические нагрузки, кровь, селенит натрия

THE ANTIOXIDATIVE BLOOD STATUS UNDER PHYSICAL ACTIVITIES AND ITS CORRECTION

Kornyakova V.V., Conway V.D., Fomina E.V.*Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: bbk_2007@inbox.ru, http://www.omsk-osma.ru*

Metabolic changes in an organism under physical activities are studied from the position of the theory of acute violation of the purine metabolism. Correction of these changes has been carried out by using the sodium selenite. The physical activities have been modelled by the method of compulsory swimming with load of albino rats (males). It is revealed that intense physical activities lead to acute violation of the purine metabolism connected with enhanced release of active oxygen metabolites generated by xanthine oxidase. It depleted the antioxidative system and enhances lipid peroxidation of unsaturated fatty acids of the erythrocyte membranes. Injection of the sodium selenite (in dose equal to 30 mkg/kg of body mass) promotes decrease of the purine catabolism down to urate as well as prevents depletion of the erythrocyte antioxidative system and increasing of lipide peroxidation in erythrocytes. These results may be used for developing of new methods of diagnostics and correction of metabolic violations under intense physical activities.

Keywords: physical activity, blood, sodium selenite

Интенсивные физические нагрузки, превышающие адаптационные возможности организма, нередко приводят к метаболическим нарушениям в организме спортсменов с последующим развитием утомления и снижением спортивных результатов [6, 10]. Механизмы развития их до конца не изучены, что лимитирует разработку новых методов диагностики и коррекции этого явления [3, 5, 9]. Оно может быть связано с острым нарушением метаболизма пуринов, ранее описанным нами на модели клинической смерти и реанимации [2].

В настоящей работе предпринята попытка объяснения механизмов развития утомления, развивающегося при интенсивных физических нагрузках, с позиций теории острого нарушения метаболизма пуринов и проведения коррекции этого состояния.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» на 55 белых аутбредных крысах-самцах массой 240 ± 20 г. Исследования проводились в соответствии

с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (86/609 ЕЕС). Исследуемые животные были разделены на 4 группы. Первую из них составляли интактные крысы (И, $n = 10$). Во вторую группу вошли животные с оптимальным режимом физической нагрузки (ОН, $n = 15$), подвергавшиеся принудительному плаванию с грузом, равным 10% от массы тела в течение пяти недель эксперимента через день. На крысах третьей группы (ИН, $n = 15$) моделировали интенсивные физические нагрузки принудительным плаванием с грузом, равным 10% от массы тела, в течение первых трех недель эксперимента через день, последние две недели – ежедневно. Крысы четвертой группы (ИН + С, $n = 15$) подвергались плаванию по схеме ИН, но на последней неделе эксперимента они получали перорально селенит натрия ежедневно в дозе 30 мкг/кг массы тела до принудительного плавания с грузом. Критерием ограничения времени плавания у крыс второй, третьей и четвертой экспериментальных групп служило опускание животного на дно бассейна, после которого оно не могло самостоятельно подняться на поверхность.

Плавание крыс проводили в бассейне диаметром 45 см, глубиной 60 см, с температурой воды $28-30^\circ\text{C}$, а воздуха в виварии – $19-21^\circ\text{C}$. По окончании эксперимента у них забирали кровь, в плазме которой определяли концентрацию лактата, урата, пирувата, β -гидроксипирувата, мочевины, свобод-

ных жирных кислот (СЖК) унифицированными методами исследования, а в эритроцитах – содержание малонового диальдегида (МДА) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой, глутатиона (G-SH) – реакцией с 5,5 – дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой, активность супероксиддисмутазы (СОД) – по Т.В. Сирота [7], каталазы (КАТ) – по М.А. Королук с соавт. [4], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – по Д.В. Черданцеву [8], глутатионредуктазы (ГлР) и глутатионпероксидазы (ГлПО) – по С.Н.Власовой с соавт. [1].

Для биохимических исследований использовали реактивы фирм «Ольвекс» (Россия), «Hospitex» (Швейцария), «Randox» (Великобритания). Результаты исследования обработаны статистически с помощью программы «SPSS 13.0». Статистическая обработка осуществлялась с использованием t-критерия и непараметрического критерия Манна-Уитни. Достаточным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что даже оптимальные физические нагрузки приводят к усилению анаэробного гликолиза, что выражается в нарастании лакцидемии. Уровень лактата в крови крыс группы ОН превышает соответствующий показатель у интактных крыс на 40,0% ($P = 0,002$). Должно быть,

у животных группы ОН лактат успешно реутилизируется в углеводы в реакциях глюконеогенеза, что препятствует резкому закислению тканей, сопряженному с усиленным катаболизмом пуриновых мононуклеотидов. Повышенный уровень лактата в крови крыс группы ОН сопряжен с некоторым увеличением в ней концентрации пировиноградной кислоты, которая на 17,2% превышает аналогичный показатель у интактных животных ($P = 0,059$).

Из-за повышенного расхода углеводов, вызванного интенсификацией анаэробного гликолиза в условиях ОН, развивается их дефицит. Следствием этого является интенсификация процессов кетогенеза, о чем свидетельствует повышенная концентрация β -гидроксibuтирата в плазме крови крыс группы ОН по отношению к аналогичному параметру у интактных животных [на 29,6%; $P = 0,010$]. На вовлечение в окислительный процесс липидов и аминокислот указывает также повышенная концентрация СЖК и мочевины в плазме крови крыс группы ОН, содержание которых превышает аналогичные показатели у интактных животных соответственно на 14,9% ($P = 0,035$) и 23,0% ($P = 0,035$).

Таблица 1

Показатели, характеризующие окислительные процессы в крови крыс интактных (И), подвергнутых оптимальным нагрузкам (ОН), интенсивным нагрузкам (ИН) и введению селенита натрия (ИН + С), $M \pm m$, $n = 10-15$

Показатели	И	ОН	ИН	ИН+С
Лактат, ммоль/л	$5,95 \pm 0,32$	$8,33 \pm 0,60$ и	$10,92 \pm 0,45$ и, он	$7,78 \pm 0,67$ и, ин
Пируват, ммоль/л	$0,29 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,02$ и, он	$0,34 \pm 0,01$ и, ин
Урат, мкмоль/л	$75,9 \pm 6,2$	$104,8 \pm 10,5$	$150,2 \pm 16,4$ и, он	$107,5 \pm 6,8$ и, ин
Мочевина, ммоль/л	$5,34 \pm 0,25$	$6,57 \pm 0,34$ и	$6,70 \pm 0,43$ и	$5,43 \pm 0,20$ он, ин
СЖК, ммоль/л	$0,583 \pm 0,02$	$0,670 \pm 0,03$ и	$0,673 \pm 0,02$ и	$0,590 \pm 0,03$ ин
β -гидроксibuтират, мкмоль/л	81 ± 5	105 ± 6 и	113 ± 10 и	104 ± 7 и

Примечание: и – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактными, он – с подвергнутыми ОН, ин – с подвергнутыми ИН.

Вместе с тем в организме крыс, плавающих по схеме ОН, не происходит резкого усиления катаболизма АТФ и АМФ до урата. Отмечается лишь тенденция к увеличению уровня последнего в крови данных животных [на 38,1% по сравнению с аналогичным параметром у крыс группы И ($P = 0,061$)]. Вследствие этого в условиях ОН генерирование ксантиноксидазой активных кислородных метаболитов не протекает с большой интенсивностью, на что указывает отсутствие статистически значимых изменений со стороны показателей состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у крыс этой группы. Исключением является торможение в эритроцитах активности КАТ, кото-

рая снижена на 63,2% по сравнению с аналогичным параметром у крыс интактной группы (($P = 0,001$), табл. 2).

Интенсивные физические нагрузки сопровождаются еще большей интенсификацией реакций анаэробного гликолиза, что приводит к значительному возрастанию в плазме крови крыс этой группы концентрации лактата [на 83,5% ($P = 0,0001$) и 31,1% ($P = 0,003$) по сравнению с аналогичными параметрами у животных групп И и ОН соответственно]. В условиях ИН лимитируется, вероятно, превращение пировуата в щавелевоуксусную кислоту. Его концентрация в крови превышает аналогичный параметр у животных групп И и ОН соответственно на 37,9% ($P = 0,001$) и 17,6%

($P = 0,045$). У крыс группы ИН отмечается еще большая интенсификация кетогенеза. Концентрация β -гидроксибутирата в плазме крови крыс группы ИН превышает уровень этого показателя у животных группы И и ОН соответственно на 39,5% ($P = 0,01$) и 7,6% ($P = 0,62$). Торможение реакций цикла Кребса, вызванное снижением генерации щавелевоуксусной кислоты, приводит к недостаточно эффективному окислению СЖК в организме крыс группы ИН. Их концентрация в крови данных животных превышает аналогичный параметр у живот-

ных групп И и ОН соответственно на 15,4% ($P = 0,024$) и 0,4% ($P = 0,82$). Следствием этого является, вероятно, развитие в тканях кетоацидоза, который совместно с лактоацидозом приводит к интенсивному катаболизму пуриновых мононуклеотидов до гипоксантина и ксантина с последующим окислением этих метаболитов ксантиноксидазой до урата. Уровень урикемии в крови крыс группы ИН превышает аналогичный показатель у животных группы И и ОН соответственно на 97,9% ($P = 0,0001$) и 43,3% ($P = 0,011$).

Таблица 2

Изменение показателей, характеризующих перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту в эритроцитах крыс интактных (И), подвергнутых оптимальным нагрузкам (ОН), интенсивным нагрузкам (ИН) и введению селенита натрия (ИН+С), $M \pm m$, $n = 10-15$

Показатели	И	ОН	ИН	ИН+С
Супероксиддисмутаза, Ед СОД/мл	1055 $\pm$ 40	912 $\pm$ 43	722 $\pm$ 36и, он	891 $\pm$ 55и, ин
Каталаза, мкЕД/мл	75,2 $\pm$ 7,7	27,7 $\pm$ 2,5и	21,8 $\pm$ 2,9и, он	25,1 $\pm$ 2,2и, ин
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	274 $\pm$ 6	293 $\pm$ 8	335 $\pm$ 14и, он	289 $\pm$ 10ин
Глутатион, ммоль/л	1,03 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,04	0,88 $\pm$ 0,04и, он	1,02 $\pm$ 0,03ин
Глутатионпероксидаза, МЕ/мл	292 $\pm$ 14	257 $\pm$ 11	223 $\pm$ 7и, он	290 $\pm$ 10ин
Глутатионредуктаза, МЕ/мл	0,52 $\pm$ 0,01	0,48 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,05и, он	0,49 $\pm$ 0,03ин
Глюкозо-6-фосфат- дегидрогеназа, МЕ/л	726 $\pm$ 79	663 $\pm$ 80	311 $\pm$ 53и, он	590 $\pm$ 80ин

Пр и м е ч а н и е : и – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактными, он – с подвергнутыми ОН, ин – с подвергнутыми ИН.

Катаболизм пуринов сопряжен с усиленной генерацией ксантиноксидазой активных кислородных метаболитов, усиливающих липопероксидацию ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран эритроцитов. Этому способствует торможение функции системы антиперекисной защиты. Активность СОД в эритроцитах крыс группы ИН снижена по сравнению с аналогичным показателем у животных групп И и ОН соответственно на 31,6% ($P = 0,001$) и 20,8% ($P = 0,004$). Образующаяся в супероксиддисмутазной реакции перекись водорода инактивируется недостаточно эффективно вследствие торможения КАТ. Активность последней в эритроцитах крыс группы ИН ниже аналогичного показателя у животных групп И и ОН соответственно на 71,0% ($P = 0,001$) и 21,3% ($P = 0,045$). Все это способствует повреждению мембран эритроцитов, на что указывает увеличение в них уровня МДА, промежуточного продукта перекисного окисления липидов. Содержание этого метаболита в эритроцитах крыс группы ИН превышает аналогичный показатель у животных групп И и ОН на 22,3% ($P = 0,003$) и 14,3% ($P = 0,019$) соответственно.

В реакции инактивации гидроперекисей липидов, образовавшихся в результа-

те интенсификации свободнорадикальных процессов, принимает участие G-SH. Усиленное вовлечение этого трипептида в глутатионпероксидазную реакцию приводит к развитию его дефицита. Содержание G-SH в эритроцитах крыс, подвергшихся ИН, снижается на 14,6% ($P = 0,008$) и 13,7% ($P = 0,041$) по сравнению с уровнем этого показателя у крыс группы И и ОН соответственно. Определенный вклад в развитие дефицита G-SH вносит, вероятно, и торможение функции ГлПО и ГлР. Так, в эритроцитах крыс группы ИН активность первого из названных энзимов, снижена на 23,6% ($P = 0,002$) и 13,2% ($P = 0,025$) относительно аналогичного показателя у животных групп И и ОН соответственно, а активность ГлР – на 36,5% ($P = 0,001$) и 31,3% ($P = 0,018$) относительно активности данного фермента в крови крыс вышеупомянутых групп соответственно.

При этом также, вероятно, тормозится и генерация НАДФН₂, необходимого для функционирования ГлР. Этому способствует снижение в эритроцитах крыс группы ИН активности Г-6-ФДГ – ключевого фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы [на 57,2% ($P = 0,002$) и 53,1% ($P = 0,004$) по сравнению с анало-

гичными показателями в группах И и ОН соответственно].

О развитии у животных группы ИН утомления свидетельствует статистически значимое снижение времени активного плавания к окончанию эксперимента по сравнению с крысами группы ОН. Крысы, подвергнутые ИН, на пятой неделе эксперимента отличались более пассивным поведением и снижением двигательной активности в периоды отдыха.

Введение крысам, подвергнутым ИН, селенита натрия сглаживает описанные выше метаболические нарушения, в частности, уменьшает степень гипоксии. Концентрация молочной кислоты в плазме крови крыс группы ИН+С снижена на 28,8% ($P = 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у животных группы ИН, а содержание пирувата – на 15,0% ($P = 0,025$). Это связано, вероятно, с более интенсивным вовлечением пирувата в пируватдегидрогеназную реакцию и окислением образовавшегося ацетил-КоА в цикле Кребса. Интенсификация этого метаболического пути способствует более эффективному окислению СЖК. Концентрация последних в плазме крови крыс группы ИН + С статистически значимо не отличается от аналогичного параметра у животных интактной группы, она на 12,3% ниже, чем у крыс группы ИН ($P = 0,045$). Снижение интенсивности процессов кетогенеза подтверждается также отсутствием выраженного повышения концентрации β -гидроксибутирата в плазме крови крыс группы ИН + С. Она на 8,0% ($P = 0,86$) ниже по сравнению с аналогичным показателем у животных группы ИН.

Введение крысам группы ИН+С селенита натрия снижает также интенсивность окисления аминокислот, что подтверждается уменьшением содержания мочевины в плазме крови крыс группы ИН + С [на 17,4% ($P = 0,014$) и 19,0% ($P = 0,011$) по сравнению с аналогичным параметром у животных групп ОН и ИН соответственно]. Снижение степени лакто- и кетоацидоза способствует уменьшению катаболизма пуриновых мононуклеотидов до урата. Концентрация последнего в плазме крови крыс, получавших селенит натрия хотя и превышает аналогичный показатель у крыс интактной группы [на 41,6% ($P = 0,006$)], но она на 28,4% ниже, чем у животных группы ИН ($P = 0,018$).

Введение крысам селенита натрия способствует восстановлению активности селензависимого фермента антиоксидантной защиты ГлПО. Активность последней в эритроцитах крыс группы ИН+С статистически значимо не отличается от ана-

логичного параметра у интактных крыс. При этом в эритроцитах крыс первой из названных групп активность ГлПО и ГлР выше аналогичного показателя у животных группы ИН [на 30,0% ($P = 0,001$) и 48,5% ($P = 0,009$) соответственно]. Функционированию ГлПО в эритроцитах крыс, получавших селенит натрия, способствует также восстановление у них содержания G-SH. Оно превышает аналогичный показатель у крыс группы ИН на 15,9% ($P = 0,036$). Развившееся вследствие этого снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов подтверждается снижением содержания МДА в эритроцитах крыс группы ИН + С [на 13,7% по сравнению с аналогичным параметром у животных группы ИН ($P = 0,032$)].

Более эффективной инактивации активных кислородных метаболитов, образующихся при ИН, способствует повышение активности СОД. В эритроцитах крыс группы ИН + С она превышает аналогичный показатель у животных группы ИН на 23,4% ($P = 0,042$). Достаточно эффективному обезвреживанию образующейся перекиси водорода способствует восстановление активности КАТ в эритроцитах крыс группы ИН + С. Она на 15,1% превышает аналогичный показатель у животных группы ИН ($P = 0,037$). Можно полагать, что введение селенита натрия предотвращает не только интенсификацию анаэробного гликолиза, но и развившейся при ней дефицит глюкозы. Это способствует более эффективной генерации из такого моносахарида как рибозо-5-фосфата, необходимого для реутилизации гипоксантина в АМФ, так и НАДФН₂, участвующего в поддержании в клетках фонда G-SH. Этому благоприятствует также увеличение в эритроцитах крыс группы ИН + С активности Г-6-ФДГ [на 89,7% по сравнению с аналогичным показателем у животных группы ИН ($P = 0,012$)].

Применение селенита натрия способствует повышению физической работоспособности животных, что выражается в увеличении времени активного плавания на 57,8% ($P = 0,037$) относительно группы крыс, подвергнутых ИН. Это свидетельствует о снижении у животных группы ИН + С степени утомления.

Таким образом, интенсивные физические нагрузки приводят к интенсификации анаэробного гликолиза и, как следствие, – к развитию лакто- и кетоацидоза, инициирующих усиленный катаболизм пуринов с последующим усилением свободнорадикального окисления и истощением функции антиоксидантной системы. Введение селенита натрия способствует более эффек-

тивному протеканию окислительных процессов, повышению эффективности системы антиоксидантной защиты и снижению интенсивности липопероксидации мембран эритроцитов в организме крыс, подвергнутых интенсивным физическим нагрузкам. Это способствует увеличению резистентности организма животных к интенсивным физическим нагрузкам. Полученные в данном исследовании данные могут быть положены в основу новых способов диагностики и коррекции метаболических нарушений, развившихся при интенсивных физических нагрузках.

Список литературы

1. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19–21.
2. Конвай В.Д., Золин П.П. Роль острого нарушения метаболизма пуринов в развитии постреанимационной патологии печени // Омский науч. вестник. – 2003. – № 3. – С. 168–172.
3. Корнякова В.В., Конвай В.Д., Рейс Б.А. Утомление после чрезмерных физических нагрузок: механизмы развития, коррекция // Теория и практика физической культуры. – 2009. – № 3. – С. 23–25.
4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 248 с.

6. Рожнецов В.В., Полевщиков М.М. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования. – М.: Советский спорт, 2006. – 280 с.

7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 263–272.

8. Черданцев Д.В. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. – Красноярск: АРТЭ, 2002. – 148 с.

9. Brancaccio P. Biochemical markers of muscular damage / P. Brancaccio, G. Lippi, N. Mffulli // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 757–767.

10. Nicolaidis M.J. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations / M.J. Nicolaidis, A.Z. Jamurtas, V. Paschalis // Sports Med. – 2008. – Vol. 38, № 7. – P. 579–606.

Рецензенты:

Зуева О.М., д.м.н., профессор, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ГОУ ВПО Омского государственного технического университета, г. Омск;

Калинина И.Н., д.б.н., профессор, профессор кафедры медико-биологических основ физической культуры и спорта ФГБОУ ВПО Сибирского государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Сибирского государственного университета физической культуры и спорта, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 28.11.2011.

УДК 617.586.002.44-089: 611.379-008

**НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В СОХРАНЕНИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА****Кривошеков Е.П., Боклин А.А., Немченко И.А., Дмитриева И.А., Середина Г.И.***ММУ «Медико-санитарная часть №14», Самара, e-mail: irengimel@mail.ru*

В исследовании приводятся результаты лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, критической ишемией при нереконструктивных дистальных формах поражения на фоне сахарного диабета. Лечение проводилось с применением направленного транспорта простагландина E1, введением Вессел-дуэ-ф и актовегина, периоперационной гипогликемической терапии, операций, направленных на улучшение коллатерального кровотока. Проведенное лечение позволило получить положительный результат (купирование или уменьшение болей покоя и заживление язвенных дефектов) у 71,4% пациентов; что открывает новые перспективы в лечении таких больных.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, клинический эффект**NEW PROSPECTS IN PRESERVATION OF THE BOTTOM EXTREMITIES
AT PATIENTS WITH AN ATHEROSCLEROSIS AGAINST A DIABETES****Krivoshchekov E.P., Boklin A.A., Nemchenko I.A., Dmitrieva I.A., Seredina G.I.***Municipal Medical institution Mediko- a sanitary part of №14, Samara, e-mail: irengimel@mail.ru*

In research results of treatment of patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the bottom extremities, a critical ischemia against a diabetes are resulted. Treatment was spent with application of the directed transport of prostaglandin E1, introduction of Vessel-due-f and actovegin, preoperative therapy, the operations directed on improvement of a blood-groove. The spent treatment has allowed to receive positive result (knocking over or reduction of pains of rest and healing of ulcer defects) at 71,4% of patients; it opens new prospects in treatment of such patients

Keywords: an atherosclerosis of arteries of the bottom extremities, a diabetes, clinical effect

По данным статистических исследований, сахарным диабетом страдает около 4% населения. В России число лиц с нарушением углеводного обмена приближается к 8 млн [1, 2]. Наряду со столь высокой распространенностью сахарный диабет является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности больных трудоспособного возраста [3, 4, 5]. Проявления атеросклеротического поражения артерий не являются специфическими осложнениями сахарного диабета [6, 7]. Но при этом атеросклероз на фоне сахарного диабета имеет ряд особенностей, которые чаще всего трактуются как диабетическая макроангиопатия. Особенности атеросклеротического процесса: поражение дистальных артерий, агрессивное течение, мультисегментарная локализация стенозов, развитие процесса в более молодом возрасте, сопоставимая по частоте заболеваемости мужчин и женщин. В связи с этим важное значение в лечении атеросклероза при сахарном диабете приобретает комплексный подход с использованием как предоперационной подготовки, оперативного вмешательства и эффективной фармакотерапии в послеоперационном периоде [8].

Потребность в хирургической помощи больным сахарным диабетом достаточно велика. Склонность к гнойно-воспалительным процессам, большая распространенность диабетических ангиопатий, особенно у лиц,

длительно болеющих сахарным диабетом, вызывает необходимость оперативных вмешательств в связи с абсцессами, флегмонами, диабетической гангреной нижних конечностей. Нередко перечисленные состояния сопровождаются выраженной декомпенсацией сахарного диабета, к тому же само оперативное вмешательство, наркоз, эмоциональная реакция являются стрессовыми факторами, усугубляющими нарушение метаболизма. Склонность к катаболическим процессам, нарушения в иммунной системе, а также наличие ангиопатий осложняют послеоперационное течение, которое часто сопровождается замедлением заживления и инфицированием ран.

Метаболический стресс, сопутствующий общему наркозу и оперативному вмешательству, обычно сопровождается подавлением секреции инсулина и активацией контринсулиновых факторов, что способствует снижению чувствительности тканей к инсулину, развитию острой инсулинорезистентности. Эндокринный и метаболический эффекты операции проявляются усилением катаболизма, что приводит к гипогликемии и кетогенезу. Вынужденное голодание, пропуски приема пищи, отсутствие аппетита в послеоперационный период усиливают проблему гипогликемии. В связи со всем вышеперечисленным больные сахарным диабетом при необходимости оперативного вмешательства нуждаются

в тщательном обследовании и лечении до, во время и после операции.

Наличие сахарного диабета не является противопоказанием для выполнения оперативного вмешательства любого плана, особенно, если оно обусловлено жизненными показаниями и касается спасения конечности.

Главным условием для операций непосредственной реваскуляризации является достижение компенсации сахарного диабета. У больных сахарным диабетом 2 типа в день операции сульфаниламидные препараты отменяют. Операцию проводят на фоне внутривенного капельного введения 5%-го раствора глюкозы и 6–8 ЕД инсулина простого действия каждые 6 ч. Уровень гликемии контролируют каждые 2 ч, в соответствии с ее содержанием корректируют дозу инсулина или скорость введения и концентрацию глюкозы. Такое лечение проводят, пока больной не переходит на самостоятельное питание. Затем больного переводят на комбинированную терапию пероральными сахароснижающими средствами (бигуаниды противопоказаны) и инсулином или монотерапию инсулином.

При операциях не прямой реваскуляризации у больных, находящихся на инсулинотерапии, тактика лечения может быть следующая. Утром до операции проверяют уровень гликемии. В зависимости от ее показателей вводят от 1/3 до 1/2 утренней дозы инсулина и подключают постоянное внутривенное введение 5%-го раствора глюкозы со скоростью 1 л в течение 8 ч. За сутки больной получит в среднем 150 г глюкозы, что предупреждает развитие кетоза и гипогликемии. Контроль за уровнем гликемии осуществляют каждые 2 ч, при необходимости – каждый час. Вводят только инсулин простого действия. Ориентиром дозы инсулина служит исходная – суточная доза до операции. Инсулин можно вводить подкожно или внутримышечно каждые 5–6 ч (при суточной дозе 40 ЕД, в каждой инъекции – 10 ЕД простого инсулина). В зависимости от получаемых каждые 1–2 ч показателей гликемии проводят корректировку дозы инсулина или скорости введения и концентрации глюкозы. Предпочтительно внутривенное введение инсулина, что позволяет легче корректировать его дозу.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, критической ишемией при нереконструктивных дистальных формах поражения на фоне сахарного диабета с применением направленного транспорта простагландина Е1, введением Вессел-дуэ-ф и актовегина, периопераци-

онной гипогликемической терапии, описанной выше, и операций, направленных на улучшение коллатерального кровотока.

Пациентам, у которых не было возможности для реконструктивного сосудистого вмешательства после предоперационной подготовки, выполнялись операции не прямой реваскуляризации (поясничная симпатэктомия, остетрепанация большеберцовой кости, артериализация венозной системы конечности) с консервативным лечением в послеоперационном периоде. Пациентам проводили направленный транспорт простагландина Е1 через день, чередуя его с введением препарата Вессел-дуэ-ф 600 ЛЕ и 20% актовегина.

Методика направленного транспорта заключалась в проведении сеанса плазмафереза с применением рефрижераторной центрифуги Sorvall RC 3BP. В качестве контейнеров для доставки простагландина использовались эритроциты, лейкоциты и тромбоциты аутокрови благодаря их тропности к препарату, что, кроме всего, делало методику доступной для использования. В полученную общеклеточную фракцию добавляли 2 мл АТФ. Включение препарата в клетки крови осуществлялось под влиянием низкоинтенсивного лазерного облучения установкой АЛОУ-2 мощностью 1,2 мВт в течение 20 минут. Использовали препарат вазапостан в дозе 40 мкг/сеанс. Вазапостан был выбран за счет его высокой эффективности, обусловленной разнонаправленным его действием на гемореологию, атерогенез и гемодинамику сосудистого русла. Сеансы направленного транспорта проводились через сутки, курс лечения включал 5 сеансов.

В исследование были включены 36 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета в возрасте от 38 до 62 лет. Среди них было 27 (75%) мужчин и 9 (25%) женщин, при этом 20 человек имели сахарный диабет 2 типа, а 16 больных страдали сахарным диабетом 1 типа. Проведено сравнение 2 групп больных. В 1 группу (контрольную) вошли 15 (41,7%) пациентов, которым были выполнены операции не прямой реваскуляризации с проведением в послеоперационном периоде стандартного курса консервативного лечения. Во 2 группу вошли 21 (58,3%) пациентов, которым после операций не прямой реваскуляризации проводился курс направленного транспорта простагландина Е1 с введением препарата Вессел-дуэ-ф 600 ЛЕ и 20% актовегина.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся клинически: купи-

рование болей покоя, заживление язвенных дефектов, дефектов после малых ампутаций и клинко-инструментальным исследованием – анализ липидного спектра, гликемии, гемостазиологических параметров, дуплексным сканированием с измерением количественных показателей.

Результат считался «хорошим» при купировании болей покоя, заживлении язвы или дефекта после малой ампутации; «удовлетворительным» при уменьшении или купировании болей покоя, неполном заживлении язвы, исчезновении повышенной чувствительности конечности к холоду; «неудовлетворительный» при отсутствии положительной динамики в течение лечения, сохранении болей покоя на прежнем уровне, незаживление язвы или дефекта после малой ампутации, что требовало выполнения высокой ампутации конечности.

В 1 группе (контрольной) были получены: хороший результат у 3 (20%) больных, удовлетворительный – у 5 (33,3%) пациентов, неудовлетворительный – у 7 (46,7%) человек; во 2 группе: хороший результат у 4 (19%) больных, удовлетворительный – у 11 (52,4%) пациентов, неудовлетворительный – у 6 (28,6%) человека.

Таким образом, использование направленного транспорта простагландина E1 и с чередованием введения препарата Весселдуэ-ф 600 ЛЕ и 20% актовегина, периоперационной подготовки и операций не прямой реваскуляризации у больных с тяжелой сочетанной патологией хронической критической ишемией нижних конечностей и диабетической макроангиопатией позволило получить положительный результат (купирование или уменьшение болей покоя и заживление язвенных дефектов) у 71,4% пациентов, что открывает новые перспективы в лечении таких больных.

Список литературы

1. Абрамян А.В., Омаржанов О.А. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с дистальными формами поражения сосудов нижних конечностей на основе симпатической эпидуральной блокады // Пятая ежегод. сессия Науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. – 2001. – № 3. – С. 247.
2. Антоненко И.В. Классификация диабетической ангиопатии нижних конечностей // Хирургия – 2007. – №2. – С. 43–45.
3. Боклин А.А. Лечение больных с осложненными формами диабетической стопы после малых ампутаций в раннем послеоперационном периоде / А.А. Боклин, П.В.Мачехин, Е.П. Кривошеков, В.Е. Романов // Актуальные вопросы последипломного образования и здравоохранения. – Самара, 2008. – С. 375–377.
4. Вачев А.Н., Михайлов М.С., Черноваленко Д.А. Объем операций у больных с хронической критической ишемией конечности при отсутствии путей оттока, начиная с уровня глубокой артерии бедра. // Материалы 16-й Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – М., 2005. – С. 70.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестаков. – М.: Универсум Паблшинг, 2003. – 455 с.
6. Дибиров М.Д. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин – М., 2001. – 56 с.
7. Хирургическое лечение и реабилитация больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / Е.П. Кривошеков, А.А. Хамидулин, Л.П. Богданова, Д.А. Цимбалит // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – №3. – С. 195–196.
8. Павлов Ю.Х. Характеристика параметров кровотока при различных формах синдрома диабетической стопы. Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – №11:3. – С. 21–25.
9. Периферическая макрогемодинамика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и сахарном диабете 2 типа / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, Е.М. Носенко и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – №9:1:9. – С. 20.

Рецензенты:

Григорьев С.Г., д.м.н., профессор, консультант отделения краткосрочного пребывания больных ММУ МСЧ №14 г. Самара;

Борисов А.И., д.м.н., ординатор хирургического отделения №4 ММУ Городской больницы №8, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 005.6:61

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ УПРАВЛЕНИЯ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ, ОКАЗЫВАЮЩИМИ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ ЛИЦАМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Куницына Н.М.*Медицинский центр «Поколение», Белгород, e-mail: kun_nm@list.ru*

В статье представлены результаты собственного медико-организационного исследования по разработке стандартов управления для учреждений, оказывающих помощь пожилым гражданам. Показано, что методической основой управления системой этапной профилактики инвалидности являются дифференциация постановки цели и задач на этапах, организация деятельности персонала по бригадному методу, объединение разрозненных мероприятий в единые трехэтапные технологии, мотивация труда персонала, проведение анализа, учета и контроля, разработка табеля оснащения оборудованием для проведения реабилитационной диагностики и выполнения индивидуальных программ, разработка формулярного перечня медикаментов для служб, осуществляющих профилактику инвалидности, временное планирование. Обоснована центральная роль амбулаторно-поликлинических учреждений в оказании медицинской помощи пожилым людям.

Ключевые слова: пожилые люди, медицинская помощь, управление

THE SOME QUESTIONS OF MANAGEMENT OUT-PATIENTS DEPARTMENT AND POLYCLINIC INSTITUTION PROVIDING MEDICAL SERVICE FOR SENIORS

Kunitzyna N.M.*Medical Centre «Pokolenie», Belgorod, e-mail: kun_nm@list.ru*

The results of own investigations in fields of standards of management for institutions for seniors are presented in this article. It is proved, that the methodological base of management of step-by-step rehabilitative system are the following points – the differentiation of aims and tasks at different stages, organization of the work of personnel according to brigade principle, unifying of medical measures at polyclinics, hospital and sanatorium at one unit, the motivation of personnel activity, analyzing of the results, working out the principles of supplying by medical instruments and devices for rehabilitation diagnosis and conducting of rehabilitation programs, working out the medical formulars for medical services wich provide preventive and rehabilitations programs, working out timetable of rehabilitation. In article the central role of polyclinics in management of elders is proved.

Keywords: older persons, medical aid, management

Профилактика инвалидности – одно из ведущих направлений в работе учреждений медицинского профиля, работающих с гражданами старших возрастных групп. Управление (менеджмент) в системе этапной профилактики инвалидности у пожилых больных рассматривается как процесс распределения и движения ресурсов в группе ЛПУ, на базе которых имеются соответствующие отделения (отделения МР, отделения ВЛ и прочие) с заранее заданной целью, по заранее разработанному графику и с непрерывным контролем результатов деятельности. Проблема управления и менеджмента по отношению к службе профилактики инвалидности до сих пор серьезно не рассматривалась, а имеющиеся разработки носят фрагментарный характер [1–3]

Цель настоящей работы – разработать стандарты управления при реализации программ профилактики инвалидности для учреждений, оказывающих помощь пожилым гражданам

Материал и методы исследования

Проведено изучение состояния профилактики инвалидности на поликлиническом, стационарном и са-

наторном этапах. Всего изучено 2858 медицинских технологий. При этом на амбулаторно-поликлиническом этапе обобщены данные в совокупности 1240, стационара – 942, санатория – 676 технологий ведения пациентов разного профиля, включая терапевтический, хирургический, травматологический, неврологический и пр. Использованы методы клинического наблюдения, экспертного анализа, математико-статистической обработки, организационного эксперимента.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными функциями управления, которые мы рассматриваем, являются постановка целей и задач; планирование; организация и руководство; мотивация труда; контроль, учет и анализ.

Постановка целей и задач

В соответствии с данными, которые мы получили при проведении исследований по изучению качества и эффективности профилактики инвалидности у пожилых больных терапевтического профиля, изучения профилактических и реабилитационных программ и составляющих их методов, результатами экспертной оценки, целесообразно выделить следующие цели и задачи профилактики инвалидности (по отноше-

нию к больным с разным ФК они имеют некоторые различия).

Цель этапной профилактики инвалидности больных с хроническими заболеваниями в пожилом и первом ФК (потенциальная угроза инвалидности), по результатам проведения экспертной оценки, заключается в предупреждении утяжеления заболевания, перехода во второй ФК, улучшении медико-социальных показателей течения заболеваний, $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$.

С учетом многокомпонентности клинические программы по профилактике инвалидности, по данным экспертной оценки, должны способствовать достижению следующих задач:

1) улучшение показателей физической работоспособности (посредством кинезотерапевтических мероприятий), $\chi^2 = 7,9, p < 0,05$;

2) повышение уровня повседневной активности, включая бытовую активность и профессиональную деятельность (достигается путем применения трудотерапии, эрготерапии), $\chi^2 = 7,5, p < 0,054$;

3) улучшение или стабилизация физического статуса, $\chi^2 = 8,3, p < 0,05$;

4) повышение КЖ в разделах физическая работоспособность, психологическая, социальная, семейная составляющие, $\chi^2 = 9,8, p < 0,05$;

5) повышение уровня знаний пациента о своем заболевании (на основе занятий в «школах больных»), $\chi^2 = 6,9, p < 0,05$;

6) уменьшение влияния факторов риска, снижение вредных привычек, а также сопутствующих состояний и заболеваний, оказывающих влияние на течение основной патологии, по поводу которой проводятся реабилитационные мероприятия:

6.1) курение (прекращение, снижение интенсивности), $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

6.2) снижение артериального давления, $\chi^2 = 8,7, p < 0,05$;

6.3) снижение или стабилизация (при уменьшенной) массы тела, $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

6.4) повышение уровня физической активности, $\chi^2 = 7,3, p < 0,05$;

6.5) нормализация стереотипа питания, $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

6.6) повышение приверженности к лекарственной терапии и реабилитационным мероприятиям, $\chi^2 = 7,2, p < 0,05$;

6.7) рациональное трудоустройство, наличие удовлетворенности от работы, $\chi^2 = 7,4, p < 0,05$;

6.8) уменьшение ВН (у работающих пенсионеров), $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

6.9) снижение госпитализированной заболеваемости, $\chi^2 = 6,5, p < 0,05$;

6.10) снижение частоты обострений, $\chi^2 = 7,6, p < 0,05$.

Целью этапной профилактики инвалидности у пожилых больных с хронической патологией терапевтического профиля и вторым ФК (реальная угроза инвалидности) заключается в стабилизации состояния больного и недопущении формирования инвалидности.

С учетом более тяжелого состояния пожилого больного (прединвалидность) программы по профилактике инвалидности решают следующие задачи:

1) улучшение или поддержание на исходном уровне физической работоспособности больного, $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

2) повышение уровня физической активности, активности повседневной деятельности, $\chi^2 = 6,9, p < 0,05$;

3) стабилизация физикального статуса, $\chi^2 = 7,3, p < 0,05$;

4) повышение КЖ, $\chi^2 = 7,0, p < 0,05$;

5) повышение уровня знаний больного об имеющемся у него заболевании, по поводу которого проводится МР, $\chi^2 = 6,9, p < 0,05$;

6) уменьшение влияния факторов риска, уменьшение вредных привычек и снижение негативного влияния сопутствующих заболеваний (синдром взаимного отягощения), $\chi^2 = 7,2, p < 0,05$;

7) трудоустройство согласно рекомендациям врача-реабилитолога с исключением производственных факторов, оказывающих травмирующее и антисаногенное влияние, $\chi^2 = 7,1, p < 0,05$;

8) предупреждение инвалидности, возможно за счет увеличения ВН и увеличения количества госпитализаций с целью проведения МР, $\chi^2 = 7,7, p < 0,05$.

Таким образом, согласно данным экспертной оценки, технология этапной профилактики инвалидности должна обеспечивать повышение показателей физической работоспособности, уровня повседневной активности и КЖ. Для больных со вторым ФК важно обеспечить улучшение или по крайней мере стабилизацию состояния, что способствует предупреждению формирования значительных ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности. Главное отличие в реализации программ у больных первого и второго ФК заключается в том, что в последнем случае профилактика инвалидности достигается ценой увеличения частоты госпитализаций, удлинения сроков ВН.

Мотивация труда, учет и контроль

После принятия организационных решений важным аспектом управленческой деятельности является мотивация труда, регулирование и разрешение конфликтов в организации.

Таблица 1

Факторный анализ влияния особенностей технологий профилактики инвалидности на их качество

Факторный анализ влияния рекомендаций при переводе пациента на другой этап профилактики инвалидности на качество медицинской технологии		
Рекомендации по применению метода	Факторная нагрузка	Ранговое место
Медикаментозный метод	0,834	1
ЛФК	0,521	3
Физиолечение	0,304	6
Фитотерапия	0,395	5
Модификация поведения	0,725	2
Гидротерапия	0,407	4
Факторный анализ влияния последовательности этапов на эффективность трехэтапной профилактики инвалидности		
Последовательность этапов	Факторная нагрузка	Ранговое место
Поликлиника – стационар – санаторий – поликлиника	0,817	2
Поликлиника – санаторий – стационар – поликлиника	0,401	5
Поликлиника – санаторий – поликлиника – стационар – поликлиника	0,927	1
Стационар – санаторий – поликлиника	0,705	3
Санаторий – поликлиника – стационар – поликлиника	0,602	4

Таблица 2

Факторный анализ влияния продолжительности интервалов между курсами на эффективность мероприятий по профилактике инвалидности

Последовательность этапов	Продолжительность интервала между курсами	Факторная нагрузка	Ранговое место
Санаторий – Поликлиника	До 1 месяца	0,605	1
	2–3 месяца	0,204	2
	4–5 месяцев	0,101	3
Стационар – Санаторий	0–5 дней	0,601	1
	6–10 дней	0,105	2
	11–15 дней	0,91	3
Поликлиника – Стационар	0–1 день	0,907	1
	2–5 дней	0,92	2
	Свыше 5 дней	0,83	3

Мотивация труда рассматривается как процесс побуждения к труду, при этом учитываются содержательные и процессуальные теории мотивации. Содержательные теории в качестве побудительных мотивов к труду рассматривают внутреннее содержание человека, его потребности. Согласно процессуальным теориям, мотивация возникает в процессе труда. В реабилитационных отделениях ЛПУ, на базе которых проведено исследование, наиболее часто используются процессуальные теории мотивации, в частности, модель Портера-Лоулера. Согласно этой модели, результаты труда рассматриваются как функция внешнего вознаграждения (зарплата, значимость оплаты, уверенность в наличии связи между трудовым усилием и размером последующего вознаграждения) и внутреннего вознаграждения (похвала, продвижение

по службе и пр.). Если между размером внешнего вознаграждения и затраченными усилиями работника имеется однозначно воспринимаемая индивидуумом связь, то система мотивации срабатывает полностью; в противном случае работник частично мотивирован полученными результатами и получает только внутреннее вознаграждение за свой труд.

Для нормального функционирования описанной модели мотивации труда необходима справедливая система его оценки. В реабилитационных учреждениях для этого целесообразно внедрение системы оценки качества лечебно-профилактического (в данном конкретном случае – профилактического и реабилитационного) процесса. Система оценки качества состоит из 4 уровней.

Первый уровень – заведующий отделением медицинской реабилитации, который

производит оценку качества составления и реализации ИППР больного и инвалида по специально разработанной методике; второй уровень – заместитель главного врача ЛПУ по МСЭ и реабилитации; третий – экспертная комиссия учреждения – главный врач, заместитель главного врача, экономист; четвертый уровень – экспертная комиссия медицинского объединения, в которую включены заместители главных врачей по лечебной работе всех ЛПУ, которые входят в его состав. В зависимости от оценки качества деятельности врачебного и сестринского персонала отделений реабилитации производится начисление премии (материальное стимулирование).

Система контроля качества позволяет также реализовывать другую процессуальную теорию мотивации – постановки целей Эдвина Локка. В соответствии с ней мотивация человека определяется его целями и удовлетворенностью результатами труда. Постановка целей является осознанным процессом, предполагающим будущие намерения работника. Результаты работы индивида зависят от сложности цели, ее особенностей, выгодности (приемлемости) для работника, готовности человека приложить определенные усилия для достижения цели. В процессе оказания помощи в качестве цели рассматривается соблюдение стандартов ведения больных и инвалидов. В стандартах регламентированы вопросы отбора, составления ИППР, динамического наблюдения за пациентом, оценка эффективности проведенных мероприятий. Оценка деятельности врача и медицинской сестры в отделении МР проводится в соответствии со стандартами ведения больных. Стандарты позволяют четко сформулировать будущую цель – выработку адекватной тактики ведения больного и по окончании реабилитации, позволяют объективизировать оценку деятельности персонала, позволяют унифицировать цель (в соответствии с теорией Эдвина Лока), прояснить для персонала ситуацию, ориентировать врачей и сестер не на быстрое достижение цели, а на качество оказания реабилитационной помощи. Кроме того, система оценки качества профилактики инвалидности и стандарты ведения больных создают предпосылки для формирования технологической дисциплины, что является важным вкладом в регулировании и разрешении конфликтов.

Стабилизирующую роль в «цикле управления» занимает контроль. Контроль – это функция управления, которая позволяет оперативно принимать управленческие решения и стабилизировать ситуацию в случае ее негативного развития. Одновременно с контролем выполняется учет, под которым понимаются подведение итогов деятельности в краткосрочном периоде, т.е. как бы мгновенный срез деятельности отделения МР на данный момент времени.

Для осуществления регулирования и контроля необходимо иметь четкую систему получения первичной статистической информации в отделениях МР, в основном – учет их посещаемости больными.

Заключение

Таким образом, методической основой управления системой этапной профилактики инвалидности являются: дифференциация постановки цели и задач на этапах, организация деятельности персонала по бригадному методу, объединение разрозненных мероприятий в единые трехэтапные технологии, мотивация труда персонала, проведение анализа, учета и контроля, разработка табеля оснащения оборудованием для проведения реабилитационной диагностики и выполнения индивидуальных программ, разработка формулярного перечня медикаментов для служб, осуществляющих профилактику инвалидности, временное планирование (годовое и посуточное).

Список литературы

1. Ильницкий А.Н. Система этапной медицинской реабилитации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 4. – С. 51–53.
2. Whiteneck G. Measuring what matters: key rehabilitation outcomes // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1994. – № 75. – P. 1073–1076.
3. Wilkerson D.L., Batavia A.T., DeJong G. Use of functional status measures for payment of medical rehabilitation services // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1992. – № 73. – P. 111–120.

Рецензенты:

Белый Ю.А., д.м.н., профессор, зам. директора по науке Калужского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Калуга;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 20.07.2011.

УДК 616.529.1 – 022.33 – 079: 612.015.349 – 077.3: 576.8

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ КАДГЕРИНОВОГО КОМПЛЕКСА И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИ АУТОИММУННЫХ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗАХ

¹Махнева Н.В., ²Белецкая Л.В.

¹ГУ Московский областной научно-клинический исследовательский институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва, e-mail: makhneva@mail.ru;

²ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Кадгерины представляют собой разнообразную группу кальций-зависимых гликозилированных протеинов. Аномалия экспрессии или дисфункция этих молекул, приводят к серьезным деструктивным последствиям. При аутоиммунных буллезных дерматозах выявлено нарушение степени экспрессии кадгеринового комплекса вплоть до его исчезновения из нормальной локализации и появление извращенной его экспрессии в зоне базальной мембраны эпидермиса. Выявленные изменения экспрессии и локализации кадгеринов свидетельствуют о том, что под действием этиологических и патогенетических факторов происходит переключение функции одних генов на другие гены, т.е. при подавлении одних и активации других. Полученные сведения могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических маркеров в дифференциальной диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов.

Ключевые слова: кадгериновый комплекс, непрямой метод иммунофлюоресценции, аутоиммунные буллезные дерматозы

EXPRESSION OF CELL ADHESION MOLECULES OF CADHERIN COMPLEX AND THEIR ROLE IN DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES

¹ Makhneva N.V., ²Beletskaya L.V.

¹Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, e-mail: makhneva@mail.ru;

²Institute of Transplantation and Artificial Organs, Moscow

Cadherins represent a diverse group of calcium-dependent glycosylated proteins. Anomaly of expression or dysfunction of these molecules lead to serious destructive consequences. In autoimmune bullous dermatoses infringement of degree expression of cadherin complex set up to its disappearance, where in norm it is localized and distorted appearance of its expression in the area of the basement membrane of epidermis. Identified molecular biological changes in the expression and localization of cadherins suggests that under the influence of etiologic and pathogenetic factors there is a switching of functions of the genes of one kind of cells to the genes of others, i.e. the suppression of one and activation of others. The obtained data can be used as additional diagnostic markers in the differential diagnosis of autoimmune bullous dermatoses.

Keywords: cadherin complex, indirect method of immunofluorescence, autoimmune bullous dermatoses

Кадгерины представляют собой наиболее разнообразную группу кальций-зависимых гликозилированных протеинов. Они участвуют главным образом в межклеточных взаимодействиях, обеспечивающих адгезию между двумя идентичными молекулами, которые экспрессированы на поверхности двух клеток одного и того же типа [2, 5]. Цитоплазматический домен этих молекул играет важную роль в связи с протеинами цитоскелета, способствуя сохранению формы клеток [6]. Кроме физического контакта, который обеспечивают кадгерины между двумя клетками, они способствуют передаче ряда сигналов через структуры цитоскелета, контролируя рост и дифференцировку клеток [5]. В коже молекулы адгезии обеспечивают сложную организацию, вовлекая эпителий, дерму, сосуды, нервы, железы. И любые изменения, связанные с аномалией экспрессии или дисфункцией этих молекул, могут привести к серьезным деструктивным последствиям [2, 3, 9].

Целью исследования явилось определение степени экспрессии кадгеринового комплекса при аутоиммунных буллезных дерматозах и возможности использования полученных данных в качестве дополнительного диагностического маркера при данных заболеваниях.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на основании клинического обследования и изучения биопсийного материала кожи больных аутоиммунными буллезными дерматозами.

Изучение степени экспрессии кадгеринового комплекса проведено непрямой метод иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МкАТ) мыши против кадгеринового комплекса, anti-pan cadherin (SIGMA, США) на 47 биоптатах клинически интактных участков кожи и биоптатах пораженных участков кожи 45 больных, из которых 23 больных аутоиммунной пузырчаткой (11 больных вульгарной пузырчаткой, 9 – себорейной пузырчаткой, один больной вегетирующей пузырчаткой, один – листовидной пузырчаткой, один – пранеопластической пузырчаткой), 16 больных буллезным пемфигиомом, 2 – линейным IgA-зависимым бул-

лезным дерматозом, 4 – приобретенным буллезным эпидермоллизом. В качестве контроля использовали криостатные срезы разных видов тканей. Срезы кожи практически здоровых лиц, больных, страдающих дилатационной кардиомиопатией, срезы почек человека и срезы сердца быка. При этом экспрессия кадгеринового комплекса была выявлена в межклеточных пространствах базального и шиповатого слоев эпидермиса (рисунок а), волосяного фолликула, в стенке артериол дермы, во вставочных пластинках кардиомиоцитов, в местах межклеточных контактов почечных канальцев и клубочков.

Под местной анестезией 2,0%-м раствором новокаина проводилась биопсия кожи (из пораженных и клинически не пораженных участков) размером 0,5×0,5 см. Кусочки тканей замораживали при –20 °С. Серийные криостатные срезы толщиной 4–5 мкм готовили в микротом-криостате (–20 °С) и использовали в фиксированном виде (в 100%-м холодном (4 °С) ацетоне в течение 10 мин). Затем срезы промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0–7,4, в течение 3–5 мин. При нанесении МкАТ на срезы препараты выдерживали в течение 18 ч при 4 °С во влажной камере. После промывки в течение 3–5 мин PBS (pH 7,0–7,4) срезы обрабатывали люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов мыши ((НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Г.Гамалеи АМН РФ; ИМТЕК, Москва) в течение 50–60 мин во влажной камере в термостате при 37,0–37,2 °С, вновь промывали PBS 3–5 мин и заключали под покровное стекло в 60%-й нейтральный глицерин. Исследовали препараты с помощью люминесцентного микроскопа LEITZ LABORLUX S (LEIKA). Препараты фотографировали на пленку РФ-3 с объективом х40 и окуляр-гомалем х3.

Часть срезов использовали в нефиксированном виде с целью обнаружения фиксированного иммуноглобулина в межклеточных пространствах и в зоне базальной мембраны эпидермиса при аутоиммунной пузырчатке и аутоиммунных буллезных дерматозах с поражением дермо-эпидермального соединения (буллезный пемфигоид, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, приобретенный буллезный эпидермоллиз) соответственно. Криостатные срезы, фиксированные 96° этанолом, окрашивали гематоксилином и эозином с целью морфологического контроля.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании как клинически интактных, так и пораженных участков кожи 23 больных с различными формами пузырчатки выявлено нарушение экспрессии кадгеринового комплекса. Так, во всех исследованных 11 случаях вульгарной пузырчатки, наряду с участками нормальной экспрессии кадгеринов в межклеточных пространствах, выявлено их исчезновение из этой локализации или маскировка при одновременной экспрессии кадгерин-положительного материала в роговом слое и/или на поверхности кожи (рисунок б). Кроме того, в 5 случаях дополнительно обнаружена перинуклеарная экспрессия в отдельных клеточных элементах базально-

го и шиповатого слоев с одновременной реакцией в зоне базальной мембраны эпидермиса. Подобную иммуногистохимическую картину наблюдали в случаях вегетирующей (1) и паранеопластической (1) пузырчатки. Если в случае вегетирующей пузырчатки отмечена только перинуклеарная экспрессия кадгеринов в отдельных клеточных элементах, то в случае паранеопластической пузырчатки – дополнительно участками и в зоне базальной мембраны эпидермиса. Кроме того, в том и другом случаях отмечено скопление кадгерин-положительного материала в роговом слое и секвестрация его на поверхность кожи.

Интересно, что экспрессия кадгеринового комплекса при вульгарной пузырчатке отмечалась преимущественно (в 8 случаях из 11) в межклеточных пространствах базального и шиповатого слоев эпидермиса. При этом интенсивность свечения при иммуногистохимической реакции была различной, от выраженной экспрессии кадгеринового комплекса до полного ее отсутствия в местах начала формирования внутриэпидермального пузыря. В случаях образования внутриэпидермального надбазального пузыря обнаружено парадоксальное явление: усиление экспрессии кадгеринов в супрабазальных слоях, составляющих покрывку пузыря.

Во всех 9 исследованных случаях себорейной пузырчатки в клинически интактных участках, а также в очагах поражения кожи выявлена четкая картина нарушения экспрессии кадгеринов: от различной степени экспрессии их в межклеточных пространствах базального и шиповатого слоев до полного исчезновения со скоплением специфического материала в роговом слое и секвестрацией его на поверхность кожи. При этом в месте формирования внутриэпидермального пузыря, как и в случае вульгарной пузырчатки, отмечена выраженная экспрессия кадгеринов в супрабазальных слоях эпидермиса, составляющих его покрывку. Кроме того, в 5 случаях из 9 дополнительно обнаружена перинуклеарная экспрессия в отдельных клеточных элементах, а в 3 других случаях – в зоне базальной мембраны эпидермиса.

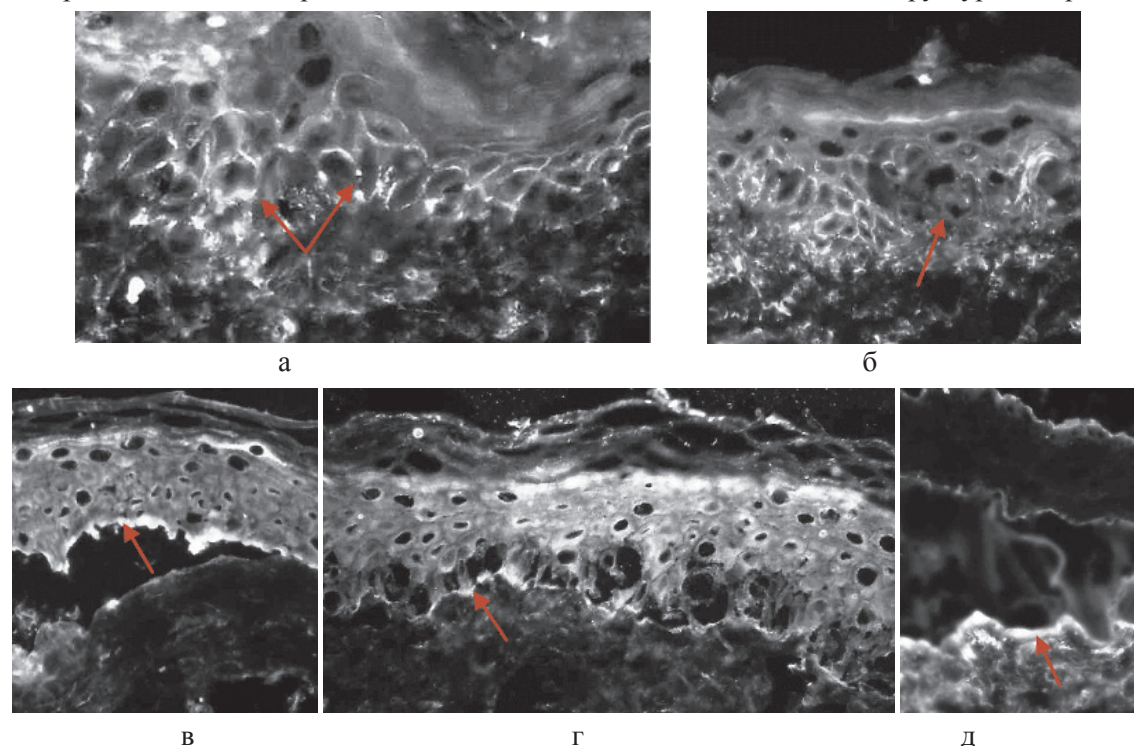
В местах формирования внутриэпидермальных пузырей отмечено поражение межклеточных соединений на более протяженных участках эпидермиса с участием всех его слоев и образованием как надбазальных (глубоких), так и поверхностных (на уровне зернистого слоя) внутриэпидермальных пузырей. Интересно, что у одного и того же больного можно наблюдать одновременно формирование пузырей на разных уровнях слоев эпидермиса. При этом усиление экспрессии кадгеринов выявлялось

в цитоплазме кератиноцитов верхних слоев эпидермиса, а в некоторых случаях (3 случая) одновременно и участками в зоне базальной мембраны эпидермиса.

При одновременном исследовании клинически интактных и пораженных участков кожи двух больных себорейной пузырчаткой выявлена идентичная иммуноморфологическая картина – ослабление экспрессии кадгеринового комплекса на поверхности клеток базального и шиповатого слоев с периплазматической или перинуклеарной экспрессией в отдельных клеточных элементах и секвестрацией специфического материала на поверхность кожи. Причем в одном случае выявлена экспрессия в зоне базальной мембраны эпидермиса.

В случае листовидной пузырчатки отмечено исчезновение экспрессии молекул адгезии кадгеринов в широких зонах эпидермиса, несмотря на морфологическую патологию классической локализации поверхностного внутриэпидермального пузыря с выраженной экспрессией в нем кадгеринового комплекса.

При исследовании криостатных срезов кожи больных буллезным пемфигоидом во всех 16 исследованных случаях выявлено нарушение экспрессии кадгеринового комплекса. Так, в большинстве случаев (в 14 из 16) наряду с участками сохранения кадгеринов на поверхности клеток эпидермиса, выявлено исчезновение или маскировка молекул адгезии с проявлением их экспрессии в зоне базальной мембраны эпидермиса и перинуклеарной зоне отдельных клеточных элементов со скоплением кадгерин-положительного материала под роговым слоем и секвестрацией на поверхность кожи. Экспрессия кадгеринового комплекса в зоне базальной мембраны эпидермиса отмечена в 10 случаях из 14, а в месте образования подэпидермального пузыря также – на его крышке и дне. При этом наиболее выраженная экспрессия наблюдалась на крышке подэпидермального пузыря (рисунков в). В двух случаях буллезного пемфигоида экспрессии кадгеринового комплекса не было отмечено ни в одной из структур эпидермиса.



Экспрессия кадгеринового комплекса. Обработка моноклональными антителами к раp-cadherin. Непрямой метод иммунофлюоресценции. x400:

а – криостатный срез практически здорового человека. Экспрессия кадгеринового комплекса в десмосомах межклеточных пространств (стрелка) эпидермиса; б – в: криостатные срезы клинически интактных участков кожи больных аутоиммунными буллезными дерматозами. Участки нормальной экспрессии кадгеринов перемежаются с участками подавления (стрелка) их экспрессии в десмосомах межклеточных пространств при аутоиммунной пузырчатке (б); в – буллезный пемфигоид. Выраженная экспрессия кадгеринов на крышке (стрелка) подэпидермального пузыря; г – линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса (стрелка) с секвестрацией специфического материала на поверхность кожи; д – приобретенный буллезный эпидермолиз. Выраженная реакция на дермальной части (стрелка) подэпидермального пузыря

В двух исследованных случаях линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза отмечена перинуклеарная экспрессия молекул адгезии в некоторых кератиноцитах и в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией кадгерин-положительного материала на поверхность кожи (рисунок г). Подобную иммуногистохимическую картину наблюдали и в 4 исследованных случаях приобретенного буллезного эпидермолиза. При этом в месте расслоения дермо-эпидермального соединения экспрессия молекул адгезии выявлена как на эпидермальной, так и на дермальной частях. Наиболее выраженная иммуногистохимическая реакция отмечена на дне подэпидермального пузыря (рисунок д).

Заключение

При различных аутоиммунных буллезных дерматозах (аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, приобретенный буллезный эпидермолиз) происходит нарушение экспрессии белков кадгеринового комплекса вплоть до его исчезновения и проявления в тех структурах эпидермиса, где в норме он отсутствует [1]. Отсутствие экспрессии кадгеринового комплекса в межклеточных пространствах эпидермиса свидетельствует о вовлечении его в иммунопатологический процесс при аутоиммунных буллезных дерматозах. При этом кадгериновый комплекс при аутоиммунной пузырчатке является непосредственно антигеном-мишенью для аутоантител. При аутоиммунных буллезных дерматозах с поражением дермо-эпидермального соединения кадгерины вовлекаются опосредованно с одновременной извращенной их экспрессией в зоне базальной мембраны эпидермиса. Последнее явление было выявлено в большинстве случаев (72,7%) аутоиммунных буллезных дерматозов с поражением дермо-эпидермального соединения и в ряде случаев (26,1%) различных форм аутоиммунной пузырчатки, включая паранеопластический генез. Следует отметить, что при буллезном пемфигоиде и приобретенном буллезном эпидермолизе в месте образования подэпидермального пузыря экспрессия кадгеринового комплекса выявлена как на крышке пузыря, так и на его дне. Однако выраженная иммуногистохимическая реакция наблюдалась в месте локализации антигена-мишени. Вероятно, под действием патогенетических факторов происходит переключение экспрессии генов одних клеток на гены других (при подавлении одних

и активации других). Кроме того, при аутоиммунной пузырчатке вопреки логическому мышлению обнаружено парадоксальное явление усиления экспрессии кадгеринового комплекса в местах формирования внутриэпидермального пузыря. Возможно, это связано с компенсаторным эффектом этих функционально близких молекул адгезии, т.е. исчезновение одних молекул и появление других [8]. Подобное явление наблюдали и другие авторы при различных буллезных дерматозах [7]. Для объяснения такого необычного явления выдвигают несколько гипотез. Одна из них заключается в ассоциации синтеза кадгеринов с нарушенной пролиферацией и дифференцировкой клеток [4, 7], другая – с нарушением концентрации кальция в кератиноцитах или мутацией генов, кодирующих кальциевые насосы, ответственные за акантолиз [7, 10].

Под влиянием различных факторов, в том числе аутоантител, происходит диссоциация интра- и экстрацеллюлярных доменов кадгеринов. При этом экстрацеллюлярные домены кадгеринов отрываются от поверхности клеток в ходе акантолиза, но цитоплазматический домен остается на мембране, сохраняя связь с цитоскелетом, скрепляемый катенином. В ходе иммуногистохимических исследований этот цитоплазматический/внутриклеточный домен кадгерины является вполне достаточным для связывания антител, результатом чего оказываются положительные реакции в нетипичной локализации.

Таким образом, данное исследование позволило установить не только вовлечение кадгеринового комплекса в иммунопатологический процесс при аутоиммунных буллезных дерматозах, но и выявить особенности его экспрессии при данных заболеваниях. Последнее можно использовать в качестве дополнительного диагностического маркера для дифференциальной диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов, в частности буллезного пемфигоида и приобретенного буллезного эпидермолиза. Такая диагностика аутоиммунных буллезных дерматозов в ранние сроки заболевания позволяет провести адекватную терапию с уменьшением риска продолжения углубления патологического процесса у больных, страдающих аутоиммунным буллезным дерматозом.

Список литературы

1. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Способ диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов: патент России № 2352947.2009. Бюл. № 11.

2. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
3. Mice lacking desmocollin 1 show epidermal fragility accompanied by barrier defects and abnormal differentiation / M. Chidgey, C. Brakebusch, E. Gustafsson, A. Cruchley, C. Haill, S. Kirk, A. Mernitt, A. North, C. Tselepis, J. Hewitt // *J. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 155, № 5. – P. 821–832.
4. Expression of cadherin cell adhesion molecules during human skin development: morphogenesis of epidermis, hair follicles and eccrine sweat ducts / M. Fujita, F. Furukawa, K. Fujii, Y. Horiguchi, M. Takeichi, S. Imamura // *Arch. Dermatol. Res.* – 1992. – Vol. 284, № 3. – P. 159–166.
5. Getsios S., Huen A.C., Green K.L. Working out the strength and flexibility of desmosomes // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 271–281.
6. Kottke M., Delva E., Kowalczyk A.P. The desmosome: cell science lessons from human diseases // *J. Cell Sci.* – 2006. – Vol. 119, Pt. 5. – P. 797–806.
7. Immunohistochemical examination of P-cadherin in bullous and acantholytic skin diseases / A. Kovacs, E. Schmidt, A. Begany, J. Hunyadi, A. Szegedi // *Acta Derm.Venereol.* – 2004. – Vol. 84, № 2. – P. 116–119.
8. Postnatal lethality of P-cadherin/desmoglein3 double knockout mice: demonstration of a cooperative effect of these cell adhesion molecule in tissue homeostasis of stratified squamous epithelia / J.M. Lenox, P.J. Koch, M.G. Mahoney, M. Lieberman, J.R. Stanley, G.L. Radice // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114, № 5. – P. 948–952.
9. Nicolas J.F., Staquet M.J. Molecules de l'adhérence cellulaire et pathologie cutanée // *Ann. Dermatol. Vénereol.* – 1995. – Vol. 122, № 1–2. – P. 50–57.
10. Mutations in ATP2C1, encoding a Ca²⁺-pump, cause Darier disease / A. Sakuntabhai, V. Ruiz-Perez, S. Carter, N. Jacobsen, S. Burge, S. Monk, M. Smith, C.S. Munro, M. O'Donovan et al. // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21, № 3. – P. 271–277.

Рецензенты:

Сускова В.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва;

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 28.11.2011.

УДК 68.15 – 008.8 – 022.7

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛАКТОБАЦИЛЛ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИНЫ**¹Мельников В.А., ¹Стулова С.В., ²Тюмина О.В., ¹Денисова Н.Г., ¹Щукин В.Ю.**¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара, e-mail: info@samsmu.ru;²ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», Самара

Проведено проспективное рандомизированное исследование терапевтической и профилактической эффективности коррекции нарушенного биоценоза живой культурой собственных лактобацилл у 150 женщин с бактериальным вагинозом. Исследование продолжалось 12 месяцев. На контрольных осмотрах присутствовали 132 пациентки: 70 – из группы леченных живой культурой собственных лактобацилл, 62 – из группы леченных аллогенным пробиотиком «Ацилакт». Терапевтическая эффективность исследована с применением критериев клинического улучшения и восстановления микробиоценоза влагалища. Профилактическая эффективность определялась по количеству рецидивов заболевания в течение 12 месяцев. Аутоштамы вагинальных лактобактерий обеспечивают эффективное восстановление молочнокислой флоры влагалища и формируют индивидуальный биоценоз влагалища, с чем связано достоверное снижение рецидивов бактериального вагиноза по сравнению с использованием аллогенных штаммов лактобактерий для восстановления биоценоза влагалища.

Ключевые слова: аутотрансплантация, биоценоз, бактериальный вагиноз, лактобациллы**LAKTOBATSIL AUTOTRANSPLANTATION IN RESTORING THE INDIVIDUAL WOMAN'S VAGINA BIOCENOSIS****¹Melnikov V.A., ¹Stulova S.V., ²Tyumina O.V., ¹Denisova N.G., ¹Schukin V.Y.**¹GBO VPO «Samsarskij gosudarstvennyj medicinskij universitet Minzdravsocrazvitija RF», Samara, e-mail: info@samsmu.ru;²GBUZSO «Klinicheskij centr kletochnyh tehnologij», Samara

It is spent prospective randomized research of therapeutic and preventive efficiency of correction of the broken biocenosis by live culture of own lactobacilli at 150 women with bacterial vaginosis. Research proceeded 12 months. On control surveys there were 132 patients: 70 – with use of live culture of own lactobacilli, 62 – with use of allogeneic strains of lactobacilli «Atsilakt». Therapeutic efficiency is investigated with application of criteria of clinical improvement and restoration of a microbiocenosis of a vagina. Preventive efficiency was defined by quantity of relapses of disease within 12 months. Vaginal lactobacilli Autoshtamy provide an effective remedy by the lactic acid flora of the vagina and separate ormiruyut biocenosis vlagalscha, what has caused significant reduction in relapses bakterianogo vaginosis compared with the use of allogeneic strains of lactobacilli for vaginal reconstruction biocenosis.

Keywords: laktobatsil, autotransplantation, biocenosis, bacterial vaginosis

Несмотря на значительные успехи в фармакологии и клинической микробиологии, вопросы лечения бактериальных вагинозов и, в особенности, восстановления биоценоза после антибактериальной терапии дисбиоза влагалища продолжают оставаться актуальными в гинекологии и акушерстве.

Частота возникновения таких заболеваний, как вагиниты, бактериальные вагинозы, первым этапом лечения которых является антибактериальная терапия, не имеет тенденции к снижению [3].

Нарушение биоценоза влагалища возникает при ряде инфекционных и соматических заболеваний, широкого использования антибактериальных и контрацептивных препаратов, вследствие неблагоприятных внешних воздействий, подавления локального и общего иммунитета. Одним из распространенных заболеваний, связанных с нарушением биоценоза, является бактериальный вагиноз – полимикробный клини-

ческий синдром, в основе которого лежит нарушение нормального микроценоза влагалища [2].

К настоящему времени сформулирована и обоснована этапность в лечении бактериального вагиноза: I этап – санация влагалища, II – восстановление микробиоценоза влагалища [4].

Однако бактериальные препараты (аллогенные лактобациллы), предназначенные для восстановления микробиоценоза влагалища, не оправдали надежд. Это связано с их низкой колонизацией и быстрой элиминацией вводимых бактериальных штаммов из влагалищной среды, а наблюдаемый кратковременный бактериологический эффект, по сути, ложноположительный и не предотвращает рецидив бактериального вагиноза. По-видимому, использование чужеродных штаммов лактобацилл не приводит к формированию индивидуального биоценоза влагалища.

Применение биопрепаратов для восстановления биоценоза влагалища, содержащих аллогенные лактобактерии вагинального происхождения «Жмелик», также не оправдали надежды на устойчивое восстановление биоценоза.

В последние годы в России [1] и Германии [5] осуществлены попытки выделения аутоштаммов лактобактерий у женщин, страдающих бактериальным вагинозом, до начала антибактериальной терапии. Предложенные технологии селективного выделения аутолактобацилл трудоёмкие и дорогостоящие, что ограничивает их применение в клинике.

Применение живой культуры собственных лактобацилл в доступной литературе нами не найдено. Использование аутоштаммов лактобацилл для восстановления биоценоза влагалища является перспективным направлением и требует глубокого клинического изучения.

Цель исследования: изучение терапевтической и профилактической эффективности коррекции нарушенного биоценоза живой культурой собственных лактобацилл у женщин с бактериальным вагинозом.

Материал и методы исследования

Для рандомизированного исследования было определено 165 пациенток с бактериальным вагинозом. Данное исследование продолжалось 12 месяцев. На контрольных осмотрах присутствовали 132 пациентки: 70 – из группы леченных собственными лактобациллами (I группа), 62 – из группы леченных аллогенным пробиотиком «Ацилакт» (II группа).

Диагноз бактериального вагиноза верифицировался во время первого посещения на основании наличия трёх из следующих критериев: бели, влагалищное $R_n > 4,5$, обнаружение «ключевых клеток» в микроскопическом препарате, положительные результаты КОН-теста (критерии Амсела) и исключения специфической инфекции.

В исследуемой группе женщин с бактериальным вагинозом проведено анонимное анкетирование для выявления определяющих факторов развития заболевания.

Все 165 пациенток были репродуктивного периода, средний возраст которых составил $31 \pm 2,27$ год. Из них 29 (17,6%) женщин были связаны с физическим трудом и 117 (70,9%) – с интеллектуальным, 19 (11,5%) являлись домохозяйками. Из всех женщин 81 (49,1%) имели высшее образование, 32 (19,4%) – среднее специальное и 52 (31,5%) – только среднее.

Из опрошенных женщин больше всего было замужних (97 или 58,8%), к которым себя причисляли пациентки, ведущие совместное проживание без регистрации брака (23 или 13,9%). Остальные были одинокие, разведенные и вдовы. Возраст вступления в брак варьировался от 18 до 35 лет, но в среднем был равен $22,1 \pm 1,6$ года.

Анализ анкетирования показал, что 63,7% пациенток с БВ начали половую жизнь до замужества и 36,3% – в браке. Обращают на себя внимание дан-

ные о периоде между началом половой жизни и вступлением в брак. Так, среди 105 анкетированных больных, которые начали половую жизнь до замужества, 34% вступили в брак через год, 16% – через два, 15% – через три, 20% – через четыре, 15 – через пять и более лет после начала сексуальной жизни, то есть у 63,7% больных с БВ до замужества был довольно продолжительный период с относительно частой сменой половых партнеров.

Анализ активности сексуальной жизни среди 165 пациенток с БВ показал, что у 27,7% больных отмечена моногамность в сексуальных отношениях, 2–3 половых партнера имели 48,3% и более трех – 24%. Среднее число половых партнеров составило $3,3 \pm 0,28$.

Ритм половой жизни в данной группе женщин составил: у 17,5% меньше одного раза в неделю, у 39,1% – 2–3 в неделю и у 39,4% – 4–8 в неделю.

Контрацепцию использовали 72% женщин: ВМС применяли 15,5% пациенток, ГОК – 6,7%, механическую – 25,3%, физиологическую – 9%, спринцевания – 15,5%.

В нашей работе использовано рандомизированное двойное слепое исследование. Был разработан график рандомизации и обеспечена верификация распределения. Для случайного распределения пациенток с БВ на группы, получавших культуру штаммов собственных лактобацилл или «Ацилакт», использовалась компьютерная программа – генератор случайных чисел с балансом по десяткам (без участия и информирования врачей, проводящих подбор пациенток). Непрозрачные конверты были пронумерованы случайным образом, и содержали информацию об исследуемом препарате для их распределения по группам.

Терапевтическая эффективность была исследована с применением критериев клинического улучшения, восстановления микробиоценоза влагалища и исчезновением объективных симптомов, сопровождающих эту инфекцию. Профилактическая эффективность определялась по количеству повторных инфекций, которые имели место в течение всего периода наблюдения, т. е. мы применили те показатели, которыми пользуются большинство исследователей этой проблемы [4, 2].

Для получения объективных данных и выявления закономерностей течения, изучаемых процессов применяли стандартные и модифицированные методы статистического исследования. Анализ и интерпретация результатов исследований с использованием средств обработки данных статистического пакета STATISTIKA (версия 6) фирмы StatSoft.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных динамического наблюдения и клинико-лабораторных исследований результаты, полученные после применения культуры собственных штаммов лактобацилл для восстановления индивидуального микробиоценоза, были существенно выше, чем в группе женщин с использованием чужеродных лактобацилл.

В результате изменения состава микробиоценоза влагалища под воздействием

жизнедеятельности бактерий в I группе значительно улучшились его показатели, которые характеризовались при микроскопии мазков, окрашенных по Граму у 51 (82,2%) женщин как нормоценоз, у 11 (17,8%) – как промежуточный тип уже к третьему месяцу наблюдения. Во II группе к третьему месяцу наблюдения женщин с нормоценозом было достоверно ниже, чем в I группе: нормоценоз – у 37 (61,7%), промежуточный тип – у 19 (31,7%), дисбиоз влагалища – у 3 (5%), микотический вагинит – у 1 (1,7%).

Через три месяца после окончания лечения стойкий клинический эффект (нормоценоз влагалища) отмечен у 82,2% пациенток, применявших для восстановления биоценоза влагалища культуру собственных штаммов лактобацилл, и у 61,7%, применявших препарат «Ацилакт».

Ни у одной женщины из I группы в мазках не были обнаружены элементы грибов, в то время как во II группе у одной женщины клинически развился микотический вагинит и у двух женщин из трех с дисбиозом влагалища была отмечена смешанная кандидозно-бактериальная инфекция.

Динамика восстановления биоценоза влагалища до нормоценоза достоверно различается в зависимости от способа его восстановления. При использовании культуры собственных лактобактерий уже через три месяца у большинства женщин (82,2%) формируется нормоценоз, достигая максимальных цифр (88,7%) к шести месяцам после лечения, а к концу исследования прирост составил всего 1,5%.

При использовании чужеродных бактерий, препарата «Ацилакт» нормоценоз восстанавливается к трем месяцам у 61,7% пациенток, к шести месяцам – у 71,4% и к двенадцати месяцам – у 78%. Темп и объем восстановления во II группе женщин достоверно отличался от значений их в I группе ($p \leq 0,05$).

Промежуточный тип биоценоза влагалища в три раза чаще формировался у пациенток II группы, и такое соотношение сохранялось до конца исследования. Так, при последнем контрольном исследовании данный тип биоценоза выявлен у 2 (3,3%) пациенток I группы и у 6 (12%) женщин II группы. Во все контрольные обследования изменения значений между группами женщин были статистически значимы ($p \leq 0,05$). По-видимому, группа пациенток с промежуточным типом биоценоза чаще дает рецидивы заболевания.

Во II группе женщин рецидивы заболевания были выявлены при каждом контрольном осмотре: через 3 месяца – у 4 пациенток, через 6 месяцев – у 6 пациенток,

через 12 месяцев – у 5 пациенток. При бактериоскопии и клинически из них у 5 пациенток выявлен кандидозный вагинит и у 10 – бактериальный вагиноз, при чем у 4 из 10 пациенток с бактериальным вагинозом бактериоскопически определялась смешанная кандидозно-бактериальная инфекция.

В I группе женщин был рецидив заболевания у 1 пациентки через шесть месяцев и у 4 пациенток через двенадцать месяцев. Следует отметить, что в этой группе женщин не было случаев кандидозных вагинитов и бактериоскопически не выявлялась смешанная кандидозно-бактериальная инфекция.

Другие объективные параметры, такие как бели и запах, влагалищное pH, аминный тест, также имели свою динамику в зависимости от способа восстановления биоценоза влагалища.

Заключение

Как следует из результатов проведенного рандомизированного исследования, применение собственных штаммов лактобацилл позволяет значительно эффективнее, чем аллогенными штаммами, восстанавливать уровень молочнокислых бактерий во влагалище и снижать риск возникновения рецидивов бактериального вагиноза.

Как известно, эффективный препарат-пробиотик должен обладать набором биологических свойств, позволяющим ему колонизировать определенную микробиологическую нишу и успешно конкурировать с потенциальными патогенами [1].

Способность к адгезии является одним из важнейших свойств микроорганизмов, способствующих формированию определенных микробных ценозов, в том числе и аутохтонных ценозов, ведущая роль в которых принадлежит лактобактериям [2].

Наши данные подтверждают эти положения. Высокая адгезивность и колонизационная способность аутоштаммов лактобактерий по сравнению с аллогенными штаммами обеспечивает достоверные различия в формировании нормоценоза влагалища и развитии рецидивов бактериального вагиноза при их применении.

Суммируя результаты испытаний аллогенных штаммов и аутоштаммов лактобацилл, мы пришли к заключению, что лактобациллы обладают генетической гетерогенностью, обуславливающей определенную специфичность по отношению к хозяину. Таким образом, аутоштаммы – это тот фенотип лактобактерий, который формирует *индивидуальный биоценоз* влагалища женщины.

Список литературы

1. Ван Ликуй. Использование пробиотиков и аутоштаммов лактобактерий в комплексном лечении бактериального вагиноза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 22 с.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб., 2001. – 364 с.
3. Серов В.Н., Баранов И.И. Лечение урогенитальных инфекций у женщин в современных условиях // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 8. – С. 35–38.
4. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 289–292.
5. Kiram R. Mittel zur Behandlung von Bakterienmangel // Offenlegungsschrift DE 19963104A1A, 2001.

References

1. Van Likuj. Ispolzovanie probiotikov i autoshtammov laktobakterij v kompleksnom lechenii bakterialnogo vaginoza: Avtoref. dis. ... kand.med. nauk. – Moskva, 2006. – 22 s.
2. Kira E.F. Bakterialnyj vaginoz. – SPb., 2001. – 364 s.

3. Serov V.N., Baranov I.I. Lechenie urogenitalnyh infekcij u zhenwin v sovremennyh uslovijah // *RMZh.* – 2004. – Т. 12, № 8. – С. 35–38.

4. Tihomirov A.L., Sarsanija S.I. Kompleksnoe lechenie smeshannyh genital'nyh infekcij // *Ginekologija.* – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 289–292.

5. Kiram R. Mittel zur Behandlung von Bakterienmangel // *Offenlegungsschrift DE 19963104A1A*, 2001.

Рецензенты:

Линева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ММУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, г. Самара.
Работа поступила в редакцию 25.10.2011.

УДК 616-77; 616-002.1

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

^{1,2}Мишустин А.М., ¹Должиков А.А., ^{1,2}Ярош А.Л., ^{1,2}Солошенко А.В.,
^{1,2}Битенская Е.П., ²Линьков Н.А.

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород;

²ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
Белгород, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

В работе представлены результаты экспериментальных исследований влияния препарата TachoComb® на течение раневого процесса при имплантации полипропиленовой сетки в переднюю стенку живота. Исследование выполнено на крысах Vistar массой 130–180 гр, разделенных на 2 группы. Контрольную группу составили животные, у которых выполнена свободная подкожная имплантация сетки «Prolene». Основную группу составили животные, у которых имплантация сетки дополнена изоляцией ее от окружающих тканей пластиной TachoComb®. Установлено, что при комбинации полимерной сетки с препаратом TachoComb®, первичная реакция на ксеноматериал минимальная, преобладает постепенное замещение препарата соединительной тканью, близкой по структуре к окружающим участкам. Полученные результаты позволили нам предложить новый оригинальный способ хирургического лечения вентральных грыж, заключающийся в «укрывании» эндопротеза пластиной TachoComb® после проведенной «In lay» или «On lay» пластики (Патент РФ № 2391051).

Ключевые слова: грыжа, эндопротез, TachoComb®

WAY OF ABDOMINAL HERNIA REPAIR

^{1,2}Mishustin A.M., ¹Dolzhikov A.A., ^{1,2}Yarosh A.L., ^{1,2}Soloshenko A.V.,
^{1,2}Bitenskaya E.P., ²Linkov N.A.

¹Belgorod State University, Belgorod;

²Belgorod region hospital Prelate Ioasaf, Belgorod, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

In a review tissue response to polypropylene mesh + TachoComb® are presented. Research is executed on Vistar rats in weight 130 – 180 gr, divided into 2 groups. The control group was made by animals at whom free hypodermic implantation of a surgical mesh «Prolene». The basic group was made by animals at whom surgical mesh implantation is added by its isolation from surrounding fabrics plate TachoComb®. The primary reaction on polypropylene mesh + TachoComb® minimum, prevails gradual replacement of a preparation by the connecting fabric close on structure to surrounding sites. We have developed a new original way of surgical treatment of abdominal hernias. After «in lay» or «on lay» hernia repair, on surgical mesh keeps within TachoComb® (the Patent of the Russian Federation № 2391051).

Keywords: polypropylene mesh, TachoComb®, hernia

В последние годы в герниологии все более утвердительно звучат тезисы о том, что широкое использование синтетических протезов при хирургическом лечении грыж послужило причиной возникновения ряда осложнений, характерных именно для данного вида операций [2, 4]. Одним из таких характерных осложнений являются серомы. Чаще всего серомы возникают после наднаповерхностного расположения протеза при обширной площади его контакта с подкожно-жировой клетчаткой. При этом производимое во время операции отделение клетчатки от апоневроза на значительных участках приводит к повреждению прободающих брюшную стенку кровеносных и лимфатических сосудов с развитием лимфорей и, нередко, критической ишемии кожи. Существенное нарушение кровотока и лимфообращения зоны пластики и создает условия для развития экссудативных осложнений [4, 8, 10].

Одним из путей профилактики постимплантационных осложнений при про-

тезирующей пластике брюшной стенки, по нашему мнению, может являться создание максимально благоприятных условий для быстрого «вживления» синтетических протезов. Этой цели может послужить некий биологический материал, являющийся своеобразным «барьером» в месте контакта имплантата и тканей организма. По сути, являясь внешним слоем эндопротеза, биологический материал первоначально формирует ответ организма реципиента, и, подвергаясь в последующем деструкции, стимулирует местные репаративные процессы и способствует ускорению сроков прорастания синтетических материалов грануляционной тканью [2, 3].

В последнее время в литературе стали появляться экспериментальные и клинические данные о применении для этих целей амниотической оболочки, культуральных фибробластов, препаратов коллагена, целлюлозы, силикона, биодegradуемых бактериальных полимеров и др. [5, 6, 7, 9, 10, 11]. Интересным с этой точки зрения и перспек-

тивным нам представляется комбинированная фибрин-коллагеновая субстанция, известная под названием TachoComb® (Nycomed Austria GmbH). TachoComb® успешно и довольно широко используется для достижения гемостаза при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах: печени, селезенке, поджелудочной железе. Он нашел применение в легочной хирургии, где используется не только гемостатический эффект препарата, но и возможность аэрозаза, в сердечно-сосудистой хирургии, урологии, травматологии и др. [1].

В этой связи нам представляется, что оценка эффективности применения коллагеновой пластины TachoComb® при пластике дефектов передней брюшной стенки является перспективным и своевременным исследованием с точки зрения не только герниологии, но и патофизиологии, морфологии и фармакологии.

Целью исследования явилось – экспериментальное обоснование применения препарата TachoComb® при имплантации синтетических полимерных эндопротезов для пластики передней брюшной стенки.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на крысах линии Vistar массой 130–180 гр, разделенных на 2 группы. Контрольную группу составили животные, у которых выполнена свободная подкожная имплантация сетки «Prolene» площадью 1 кв. см. Основную группу составили животные, у которых имплантация сетки дополнена изоляцией ее от окружающих тканей пластиной TachoComb®. Сетку и пластину TachoComb® не фиксировали, чтобы исключить влияние шовного материала на ткани при небольшой площади эндопротезов. Выведение животных из эксперимента осуществляли в сроки 7, 14, 21, 28 и 60 суток.

Для гистологического исследования иссекали полнослойные участки брюшной стенки с эндопротезами, которые фиксировали в 10%-м растворе формалина и подвергали стандартному гистологическому исследованию. Перед фиксацией брали мазки-отпечатки с подкожных тканей, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. Гистологические препараты сканировали с помощью системы для сканирования, архивирования и анализа изображений «Mirax Desk» (Carl Zeiss). Анализ микроскопических картин и морфометрию проводили на сканированных микропрепаратах с помощью программы «Pannogamic Viewer 1.14». Средствами этой же программы, а также с помощью программы захвата изображений «Fast Stone Capture», производили микрофотографирование.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 SP-3. Для обработки полученных данных использовали методы дескриптивной статистики и критерии оценки достоверности межгрупповых различий. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании на 7-е сутки после операции в основной группе в составе клеточного инфильтрата определяется на треть больше содержание фибробластических элементов, чем в контрольной. Содержание мононуклеарных элементов (лимфоцитов и моноцитов/макрофагов) не отличается от контрольной серии, но имеется меньшее количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 1). Коэффициент соотношения содержания полиморфноядерных лейкоцитов (маркеров экссудативной стадии) к клеткам стадии организации (мононуклеарных элементов и фибробластов) на данном сроке составил $1,08 \pm 0,08$ в контрольной серии и $0,09 \pm 0,01$ – в основной.

На 14-е сутки в основной группе вокруг элементов сетки определяется отчетливое формирование капсулы из коллагеновых волокон и умеренного количества преимущественно активных фибробластов, у которых различима базофильная цитоплазма, средних размеров ядра с рыхлым хроматином и отчетливыми ядрышками. В контрольной – сохраняются очаги воспалительной инфильтрации, клетки инородных тел, слабо выражено формирование волокнистого компонента капсулы (рис. 2). Коэффициент соотношения клеточных элементов составляет $0,45 \pm 0,08$ в контрольной группе, $0,35 \pm 0,03$ – в основной.

В последующие сроки (21-е и 28-е сутки) в основной группе эксперимента еще более отчетлива тенденция к формированию тонковолокнистой капсулы с упорядоченным концентрическим расположением волокон и фибробластов, с отсутствием воспалительных изменений. Структура формирующейся капсулы близка к окружающей волокнистой соединительной ткани, то есть наблюдается гистотипическое восстановление в области имплантации полимерной сетки. В контрольной серии отграничение сетки достигается за счет грубоволокнистой, многослойной капсулы. В петлях сетки определяются остаточные лимфоидные инфильтраты, встречаются клетки инородных тел (рис. 3). Коэффициент соотношения клеточных элементов на 21-е сутки составляет $0,23 \pm 0,03$ в контрольной серии, $0,11 \pm 0,02$ – в основной; на 28-е сутки данный показатель составляет $0,11 \pm 0,02$ и $0,06 \pm 0,006$ соответственно. До 28 суток определяются остатки элементов пластины TachoComb® в виде гомогенных оксифильных масс. На 60-е сутки структура волокнистой капсулы вокруг сетки сходна в обеих сериях эксперимента.

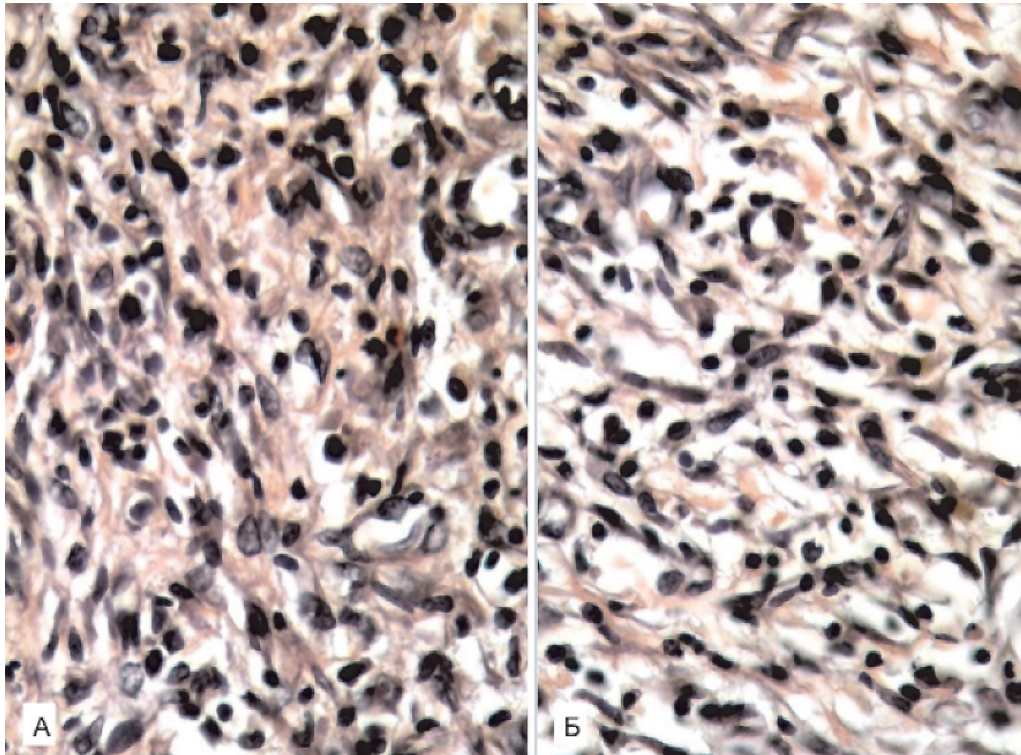


Рис. 1. Структура грануляционной ткани на 7-е сутки: в контрольной серии (А) заметный воспалительный инфильтрат, в основной серии (Б) значительное количество молодых фибробластов

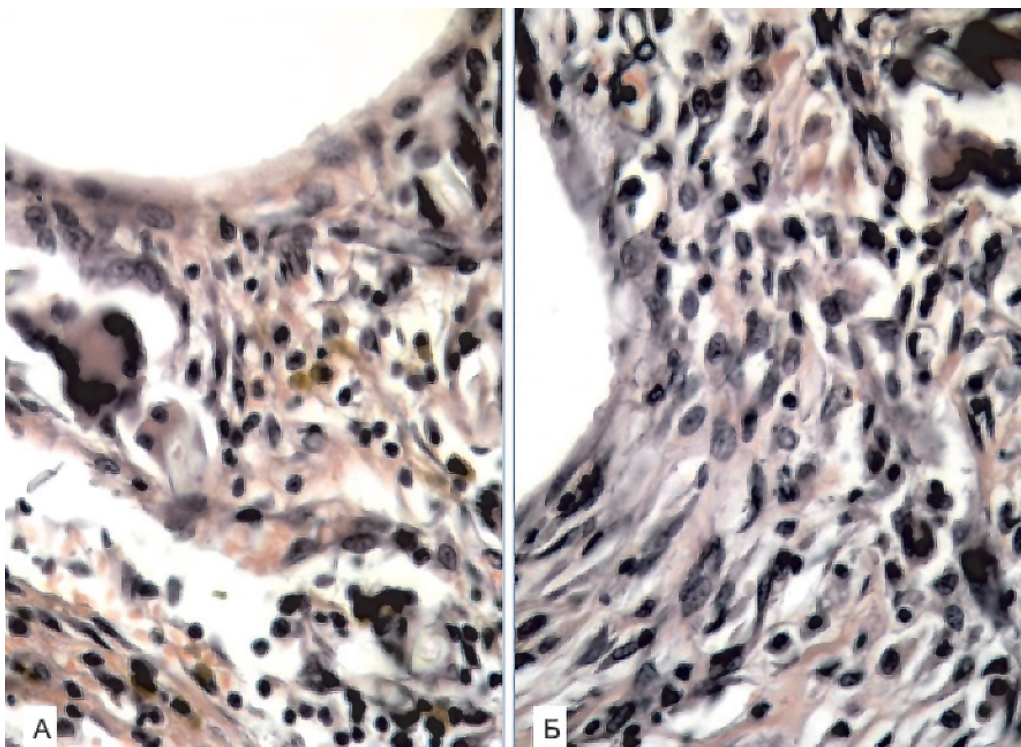


Рис. 2. Структура соединительной ткани вокруг сетки на 14-е сутки: в контрольной серии (А) сохраняется воспалительный инфильтрат с клетками инородных тел, в основной серии (Б) значительное количество фибробластов и формирование коллагеновых волокон

При этом анализ гистограмм показал, что различия между сериями эксперимента по срокам смены экссудативной стадии на репаративную составляют

около недели – показатели более раннего срока в основной серии близки к показателям последующего срока в контрольной.

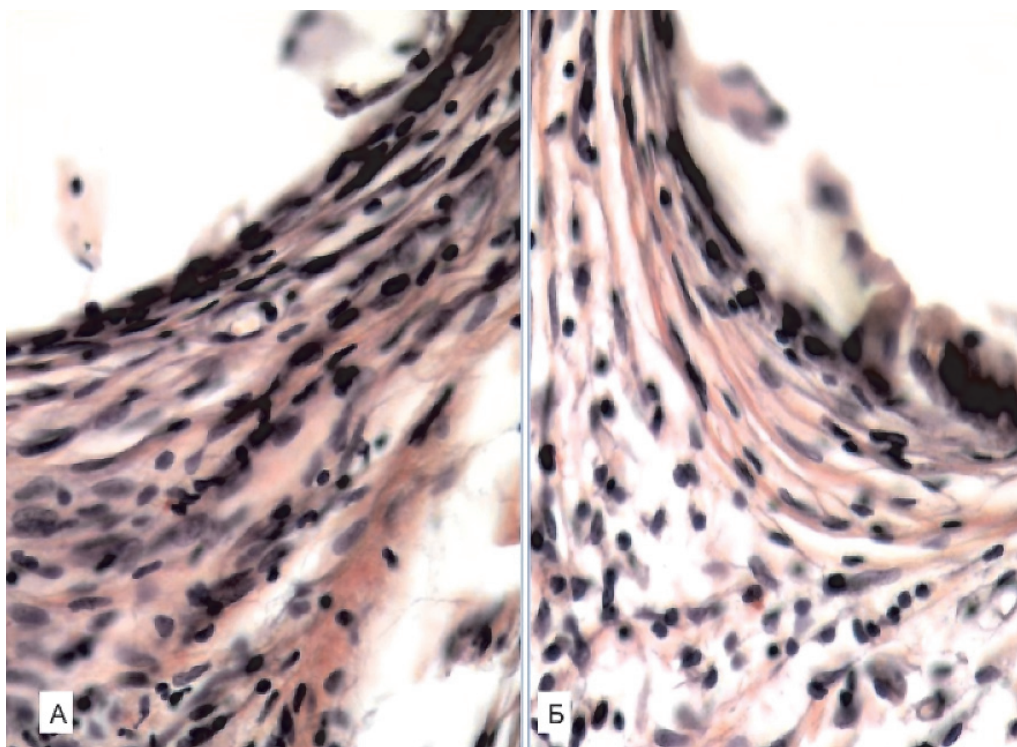


Рис. 3. Структура соединительной ткани вокруг сетки на 21-е сутки: в контрольной серии (А) грубоволокнистая структура с остаточными воспалительными изменениями, в основной серии (Б) тонковолокнистая ткань с умеренной плотностью клеточного состава

Важной особенностью, обнаруженной нами, является большая выраженность ангиогенеза в зоне имплантации при сочетанном применении пластины TachoComb®. Так, на 7-е сутки грануляционная ткань в основной серии содержит многочисленные растущие сосуды капиллярного и венулярного типов, сосудистые почки. Удельная плотность кровеносных сосудов в основной серии в наибольшей степени превышает таковую в контрольной в интервале от 14-х до 21-х суток (рис. 4).

Активный ангиогенез является необходимым условием для пролиферации, миграции и созревания фибробластов грануляционной ткани с наступлением стадии организации, что согласуется с обнаруженной нами более ранней сменой экссудативной стадии воспаления стадией организации при применении препарата TachoComb®.

Обнаруженные нами морфологические изменения свидетельствуют, что в контрольной серии первично развивается воспалительная реакция на инородный материал, исходом которой является образование соединительно-тканной капсулы, близкой

по структуре к рубцовой ткани. При комбинации полимерной сетки с препаратом TachoComb® первичная реакция на ксеноматериал минимальная, преобладает постепенное замещение препарата соединительной тканью, которая близка по структуре к окружающим тканям. Последствия операционной травмы при имплантации полимерного эндопротеза за счет этого минимизируются.

Заключение

Таким образом, полученные в эксперименте данные свидетельствуют, что применение препарата TachoComb® при имплантации сетчатого полимерного эндопротеза способствует сравнительно раннему стиханию экссудативных воспалительных изменений. Кроме того, отмечается выраженная стимуляция ангиогенеза, вследствие чего происходит более раннее формирование и созревание грануляционной ткани с отграничением сетки-эндопротеза соединительной тканью, близкой по структуре к окружающим тканям. Полученные результаты позволили нам предложить новый

оригинальный способ хирургического лечения вентральных грыж, заключающийся в «укрывании» сетчатого эндопротеза пла-

стиной препарата TachoComb® после проведенной «In lay» или «On lay» пластики (Патент РФ № 2391051).

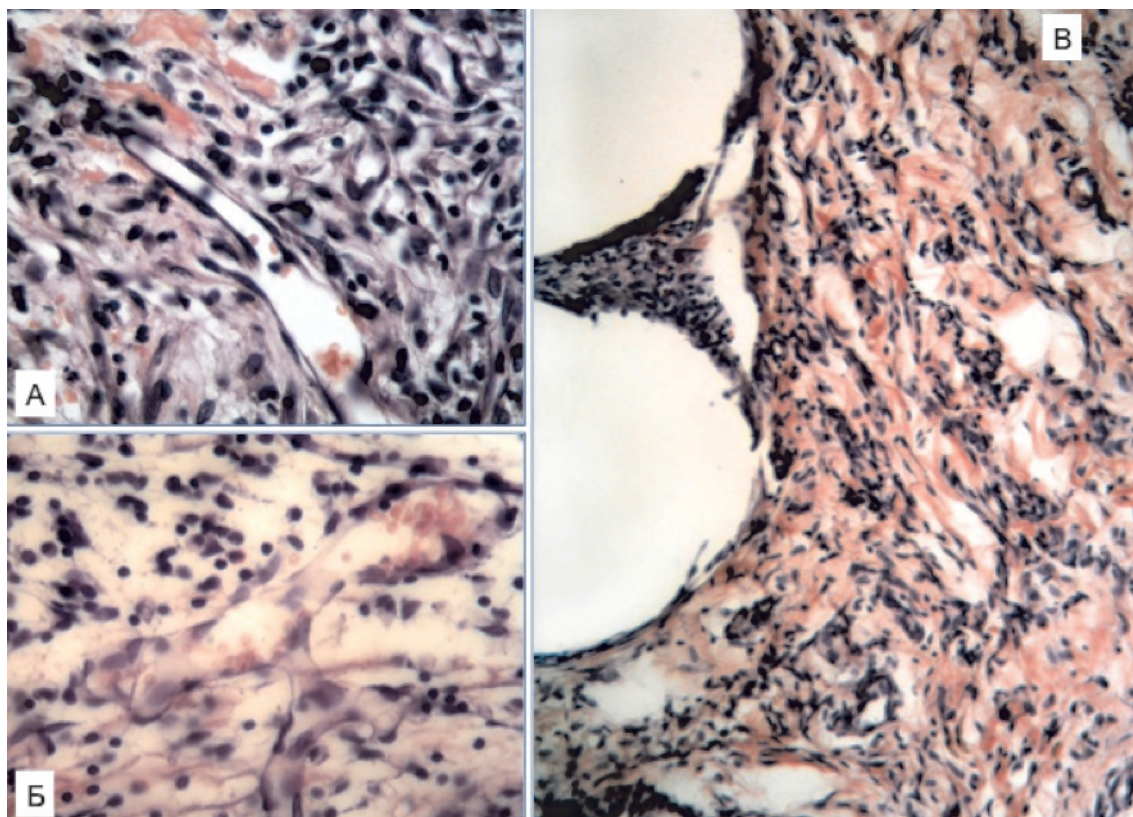


Рис. 4. Ангиогенез на различных сроках в препаратах основной серии на 7-е (А), 14-е (Б) и 21-е сутки (В)

Список литературы

1. ТахоКомб – пятилетний опыт применения в России. – М.: Никомед Россия. – 2001. – 121 с.
2. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М.: Техносфера. – 2007. – С. 305. (Серия «Мир биологии и медицины»).
3. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 400 с.
4. Bachman S., Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? Surg. Clin. North. Amer. – 2008. – Vol. 88, 1. – P. 101–12.
5. Use of human and porcine dermal-derived bioprosthesis in complex abdominal wall reconstructions: a literature review and case report / D.R. Baillie, S.P. Stawicki, N. Eustance et al. // Ostomy. Wound. Manage. – 2007. – Vol. 53, 5. – P. 30–37.
6. Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields / A. Cavallaro, E. Lo Menzo, M. Di Vita, A. Zanghi, V. Cavallaro, P.F. Veroux, A. Cappellani // World J Gastroenterol. – 2010 Apr 21. – №16(15). – P. 1928–33.
7. Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite / B.P. Jacob, N.J. Hogle, E. Durak et al. // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21, 4. – P. 629–633.
8. Large-pore PDS mesh compared to small-pore PG mesh / J. Otto, M. Binnebösel, S. Pietsch, M. Anurov, S. Titkova,

A.P. Ottinger, M. Jansen, R. Rosch, D. Kämmer, U. Klinge // J Invest Surg. – 2010 Aug. – №23(4). – P. 190–6.

9. Collagen implants in inguinal and ventral hernia repair / A.H. Petter-Puchner, R.H. Fortelny, K.S. Glaser, H. Redl // J Invest Surg. – 2010 Oct. – №23(5). – P. 280–4.

10. A randomised, multi-centre, prospective, double blind pilot-study to evaluate safety and efficacy of the non-absorbable Optilene Mesh Elastic versus the partly absorbable Ultrapro Mesh for incisional hernia repair / C. Seiler, P. Baumann, P. Kienle, A. Kuthe, J. Kuhlitz, R. Engemann, M. Frankenberg, H.P. Knaebel // BMC Surg. – 2010 Jul. – №12; 10. – P. 21.

11. In vivo evaluation of a new composite mesh (10% polypropylene/90% poly-L-lactic acid) for hernia repair / K. Tanaka, D. Mutter, H. Inoue et al. // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2007. – Vol. 18, 6. – P. 991–999.

Рецензенты:

Шестаков А.Л., д.м.н., главный научный сотрудник Учреждения Российской академии медицинских наук Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, г. Москва;

Юрасов А.В., д.м.н., главный хирург Департамента здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК 618.3 – 008.6:616 – 008.7:612.135

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЕЙ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГАЗОВ КРОВИ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Моисеева И.В., Панфилова Л.С., Кондратенко О.В.*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Самара, e-mail: info@samsmu.ru*

Проведено исследование периферической микроциркуляции и парциального давления кислорода артериальной и венозной крови с расчетом артерио-венозного градиента по кислороду у 87 женщин с неосложненным течением беременности и беременностью, осложнившейся гестозом. Для количественной оценки микроциркуляции использовали метод конъюнктивальной биомикроскопии с вычислением конъюнктивального индекса в баллах. При сопоставлении данных показателей в группах беременных с гестозом были получены тесные корреляции между артерио-венозным градиентом по кислороду и конъюнктивальным индексом. Таким образом, найдена зависимость между нарушениями микрокровообращения в сосудах бульбарной конъюнктивы и изменениями артерио-венозного градиента по кислороду, что свидетельствует об общем патологическом процессе, имеющем место в системе микроциркуляции у беременных женщин с гестозом различных степеней тяжести.

Ключевые слова: беременность, гестоз, газы организма (патология), капиллярное кровообращение

CORRELATION BETWEEN MICROCIRCULATION AND INDICATORS OF BLOOD GASES AT PREECLAMPSIA

Moiseeva I.V., Panfilova L.S., Kondratenko O.V.*Samara state medical university, Samara, e-mail: info@samsmu.ru*

87 women with uncomplicated pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia were examined by us. Microcirculation and the partial oxygen pressure in arterial and venous blood were investigated. Arterio-venous gradient of the oxygen was calculated. We used the method of conjunctival biomicroscopy for a quantitative evaluation of microcirculation. For this conjunctival index was calculated in scores. We obtained a close correlation between the arterio-venous gradient of oxygen and conjunctival index when comparing these parameters in groups of pregnant women with preeclampsia. This indicates that the general pathological processes occurring in the microcirculation of pregnant women with preeclampsia.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, capillary circulation, gases of the body (pathology)

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению проблемы гестоза, этиология и патогенез данной акушерской патологии окончательно не установлены. На современном этапе в патогенезе гестоза все большее значение придается эндотелиальной дисфункции [2, 3, 4]. Одним из проявлений патологии эндотелия являются расстройства микроциркуляции, приводящие вследствие гипоперфузии к полиорганной недостаточности с прогрессирующим нарушением жизненно важных функций [1, 5]. Основные симптомы гестоза развиваются в результате изменений именно в сосудистой системе, поэтому изучение микроциркуляции при данном осложнении беременности является актуальным.

Цель исследования: выявить корреляцию парциального давления кислорода в артериальной и венозной крови с нарушениями периферической микроциркуляции при гестозе.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 87 пациенток Перинатального центра Самарской областной клинической больницы имени М.И. Калинина. Из них у 59 беременность была осложнена гестозом различных степеней тя-

жести и 28 имели неосложненное течение беременности. Женщины с гестозом были распределены на три группы: I основную группу составили 26 беременных с гестозом легкой степени тяжести; II – 18 беременных с гестозом средней степени; III – 15 женщин с гестозом тяжелой степени. В группу сравнения вошли 28 женщин с неосложненным течением беременности. Срок гестации был в среднем 38,7 недель и колебался в пределах 35–40 недель. Возраст обследуемых женщин колебался от 18 до 36 лет.

Критерием включения пациенток в основные группы явилось отсутствие сопутствующей патологии. При определении степени тяжести гестоза использовалась шкала, разработанная Г.М. Савельевой. В группу сравнения подбирались женщины без экстрагенитальных заболеваний и с тщательным учетом течения беременности. Всем женщинам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Определение парциального давления кислорода в артериальной и венозной крови проводили по стандартной методике на газовом анализаторе ABL 5 фирмы Radiomet. Для количественной оценки изменения микроциркуляции использовали метод конъюнктивальной биомикроскопии с вычислением конъюнктивального индекса (КИ) в баллах по схеме, предложенной В.В. Троцюк и сотрудниками.

У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях, исследование одобрено комиссией по медицинской этике при Самарской областной клинической больнице имени М.И. Калинина.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензированных пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 7.0». Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m); различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь с величинами устанавливали при расчете коэффициентов корреляции (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Парциальное давление кислорода артериальной крови (PaO_2) в I основной группе составило $92,8 \pm 10,3$ мм рт. ст. ($71,0 - 106,8$ мм рт. ст.). Во II основной группе PaO_2 было $91,3 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($77,7 - 114,4$ мм рт. ст.). В III основной группе PaO_2 равнялось $78,1 \pm 7,5$ ($68,3 - 94,6$ мм рт. ст.).

Значения PaO_2 во всех группах были снижены по сравнению с контрольной, в которой средний уровень данного показателя составил $101,0 \pm 5,9$ мм рт. ст., причем более значительно в III основной группе ($p < 0,001$). Индивидуальные значения PaO_2 при гестозе тяжелой степени указывали на наличие выраженной артериальной гипоксемии. Разница между PaO_2 I и II основных групп была статистически недостоверна ($p > 0,05$).

Парциальное давление кислорода венозной крови (PvO_2) в I основной группе равнялось $29,5 \pm 9,7$ мм рт. ст. ($17,8 - 52,0$ мм рт. ст.), во II основной группе оно равнялось $31,5 \pm 9,8$ мм рт. ст. ($15,0 - 51,4$ мм рт. ст.), а в III основной группе PvO_2 составило $39,5 \pm 9,9$ ($21,5 - 56,4$ мм рт. ст.). Среднее значение данного показателя в группе сравнения равнялось $27,0 \pm 5,9$ мм рт. ст.

Значения PvO_2 в I и II основных группах имели значительный размах колебаний (коэффициент вариации в этих группах составил 32,7 и 31,1%). По средним цифрам разница между значениями в этих группах незначительна ($p > 0,05$). PvO_2 в III основной группе было достоверно повышено по сравнению с данным показателем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Артерио-венозный градиент по кислороду в I основной группе составил $63,3 \pm 15,3$ мм рт. ст. Во II основной группе данный показатель равнялся $59,8 \pm 18,8$ мм рт. ст. В III основной группе артерио-венозный градиент по кислороду составил $38,6 \pm 15,7$ мм рт. ст. В группе сравнения данный показатель равнялся $74,0 \pm 9,2$ мм рт. ст.

В 60% случаев у беременных с гестозом было отмечено достоверное уменьшение артерио-венозного градиента по кислороду во всех группах обследуемых женщин с гестозом по сравнению с контрольным зна-

чением ($p < 0,01$). Наиболее выраженные сдвиги по этому показателю наблюдались в группе беременных с гестозом тяжелой степени, в которой артерио-венозная разница по кислороду снизилась на 51,9% от исходной величины как за счет уменьшения PaO_2 , так и за счет повышения оксигенации венозной крови.

С целью изучения периферической гемодинамики у каждой обследуемой женщины был проведен осмотр конъюнктивы глазного яблока. Биомикроскопически оценивались следующие показатели: изменения сосудов, артериоло-венулярные соотношения, периваскулярные изменения и интраваскулярный статус. На основании полученных данных было выделено три наиболее часто встречающихся морфофункциональных феномена в группах женщин с беременностью, осложненной гестозом: спазм артериол и расширение венул, неравномерность калибра сосудов; внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови; уменьшение числа функционирующих капилляров.

Указанные изменения носили весьма стойкий характер и прогрессировали соответственно степени тяжести гестоза. В группе сравнения обращали на себя внимание богатая сосудистая сеть конъюнктивы с хорошо различимыми артериолами, венулами и капиллярами без периваскулярных изменений.

Для количественной оценки изменения микроциркуляции рассчитывался КИ. У беременных I основной группы он составил $18,2 \pm 4,8$ балла; во II основной группе – $23,2 \pm 6,9$ балла, а в III основной группе данный показатель равнялся $31,1 \pm 5,6$ балла. В группе сравнения КИ равнялся $9,2 \pm 3,7$ балла.

Были выявлены статистически достоверные различия КИ у женщин с неосложненным течением беременности и у женщин с гестозом ($p < 0,001$).

Было проведено сопоставление показателей PaO_2 , PvO_2 , артериовенозной разницы парциального давления по кислороду и КИ. В группах беременных с гестозом получены тесные корреляции между артерио-венозной разницей парциального давления кислорода и КИ (в I основной группе $r = 0,97 \pm 0,5$, во II основной группе $r = 0,94 \pm 0,09$, в III основной группе $r = 0,94 \pm 0,09$). Такая же связь выявлена между КИ и PaO_2 , PvO_2 .

Заключение

Исследование парциального давления кислорода в артериальной и венозной крови показало, что в конце беременности,

осложненной гестозом, в 60 % случаев отмечается достоверное уменьшение артерио-венозного градиента по кислороду, как за счет понижения PaO_2 , так и за счет повышения PvO_2 .

Найденная зависимость между нарушениями микрокровообращения в сосудах бульбарной конъюнктивы и изменениями PaO_2 , PvO_2 , артериовенозной разницы парциального давления по кислороду свидетельствует об общем патологическом процессе, имеющем место в системе микроциркуляции у беременных с гестозом.

Список литературы

1. Давидович И.М., Блощинская И.А., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 57–61.
2. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Гасанова С.Р. Гестоз как проявление иммунного эндотелиоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 6. – С. 17–22.
3. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. LXXXVIII, № 2. – С. 114–117.
4. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.

5. Стрижаков А.Н. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 68–70.

References

1. Davidovich I.M., Blowinskaja I.A., Zhmereneckij K.V. Regionarnoe krovoobrawenie i mikrocirkuljacija – *Regional blood circulation and microcirculation*, 2002, Vol. 1, no. 4, pp. 57–61.
2. Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Gasanova S.R. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2009, no. 6. pp. 17–22.
3. Radzinskij V.E., Galina T.V. Kazanskij medicinskij zhurnal – *Kazan Medical Journal*, 2007, Vol. LXXXVIII, no. 2, pp. 114–117.
4. Sidorova I.S., Galinova I.L. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2006, Vol. 5, no. 1, pp. 75–81.
5. Strizhakov A.N. Akusherstvo i ginekologija – *Obstetrics and Gynecology*, 1998, no. 5, pp. 68–70.

Рецензенты:

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ММУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, г. Самара;
Линева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК 616.155.392.8-036; 616-091.818

**РОЛЬ КАСПАЗЫ 9 В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ****Овсянникова Е.Г., Накстхоева Э.Б., Заклякова Л.В., Левитан Б.Н.***ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»,
Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

В работе изучается проблема резистентности к лечению гливек больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Определено значение изменения концентрации в сыворотке крови больных ХМЛ каспазы 9, относящейся к классу иницирующих каспаз. У больных, достигших полного цитогенетического ответа через 36 месяцев терапии гливек, концентрация каспазы 9 повышена по сравнению с контрольной группой. В группе больных с отсутствием цитогенетического ответа концентрация каспазы 9 не превышает значения концентрации в контрольной группе. Снижение концентрации каспазы 9 на более поздних сроках лечения у больных ХМЛ, не реагирующих на лечение гливек, говорит о снижении процессов апоптоза и подавлении нормального поликлонального кроветворения более сильной системой – системой опухолевых (лейкозных) клеток.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, гливек, апоптоз, каспаза 9**THE ROLE OF CASPAZA 9 IN REALIZATION OF APOPTOSIS PROCESSES
IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOLEUKEMIA****Ovsyannikova E.G., Naksthoeva E.B., Zaklyakova L.V., Levitan B.N.***SBEI HPE «Astrakhan state medical academy», Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

The work deals with the problem of resistance to treatment with glivek for patients with chronic myeloleukemia (CML). There were determined the changes of concentration in blood serum of patients with CML of caspaza 9 referred to the class of initiating caspaza. In patients having full cytogenetic response in 36 months of glivek therapy the concentration of caspaza 9 was increased in comparison with control group. In group of patients with absence of cytogenetic response the concentration of caspaza 9 was not increased in connection with meaning of concentration in the control group. The decrease of caspaza 9 concentration during the late periods of treatment in patients with CML not having reaction to glivek therapy may demonstrate decrease of apoptosis processes and suppression of normal polyclonal blood formation of stronger system- system of tumours (leucosis cells).

Keywords: chronic myeloleukemia (CML), glivek, apoptosis, caspaza 9

Цель терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) на современном этапе – достижение цитогенетических и молекулярных ремиссий. Это стало возможным с внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ. С момента применения гливек для лечения ХМЛ прошло уже более 10 лет, за это время глобально изменилось отношение к проблеме хронического миелолейкоза в целом [2, 8]. В настоящее время важен не только факт достижения одной из конечных точек лечения – полного цитогенетического ответа (ПЦО), но и срок, к которому достигается этот ответ [4, 9]. Получение полного цитогенетического и большого молекулярного (БМО) ответов к 12 месяцам терапии гарантирует 100%-ю безрецидивную выживаемость [10].

Такого результата удастся достичь не у всех больных. В основе развития резистентности к гливек лежат несколько механизмов, которые подразделяют на BCR-ABL-зависимые и BCR-ABL-независимые. К BCR-ABL-зависимым механизмам относят мутации и амплификацию гена BCR-ABL. BCR-ABL-независимые механизмы включают в себя «клональную эволюцию» (появление дополнительных хромосомных aberrаций в Ph-позитивных лейкозных клет-

ках), активацию BCR-ABL-независимых путей, например, членов семейства Src-киназ, избыточное связывание иматинибна с сывороточным α -1-кислым гликопротеином, дисбаланс между клеточными белками-переносчиками препарата [3, 7].

Первичная резистентность (или рефрактерность) определяется как отсутствие полного цитогенетического через 12 месяцев, большого молекулярного ответа – через 18 месяцев терапии. Вторичная, или приобретенная, резистентность – это потеря гематологического, цитогенетического или молекулярного ответов, либо прогрессия заболевания до фазы акселерации или бластного криза [2, 8]. Увеличение дозы гливек до 600–800 мг/день позволяет преодолеть резистентность и улучшить результаты терапии у 25–40% больных в хронической фазе ХМЛ [5]. Изучение механизмов резистентности к гливек и путей ее преодоления является чрезвычайно актуальным.

В этой связи мы изучили концентрацию каспазы 9, отражающую проявление одного из ведущих эффектов химерного гена BCR-ABL. К настоящему времени хорошо известна функция индуктора апоптоза каспазы 9, которая относится к классу иницирующих каспаз [1, 6]. Однако роль каспазы

9 при гемобластозах и, в частности ХМЛ, практически не изучалась. Определение концентрации каспазы 9 принципиально значимо для уточнения одного из важнейших звеньев патогенеза ХМЛ – угнетения апоптоза.

Цель исследования: изучить концентрацию инициатора апоптоза каспазы 9 в сыворотке крови у больных хроническим миелолейкозом, получающих лечение гливекком.

Материалы и методы исследования

Исследование проспективное, продольное. Работа выполнена на основе собственных наблюдений в период с 2006 по 2011 г. В исследование включено 53 больных ХМЛ. Возраст больных колебался от 23 до 78 лет. Средний возраст больных составлял $52,1 \pm 1,72$ лет. Длительность лечения гливекком варьировалась от года до 5 лет. Продолжительность заболевания до начала терапии гливекком была от 0 до 87 месяцев. Диагноз, распределение по фазам заболевания и характер ответа на лечение определялись согласно критериям Европейского общества по изучению хронического миелолейкоза European Leukemia Net (ELN-2009) [9].

Критерии включения больных в исследование: хроническая фаза хронического миелолейкоза, терапия гливекком в течение 24 и более месяцев. Критерии исключения из исследования: пациенты, не получающие гливек; пациенты, получающие гливек менее 24 месяцев; пациенты в стадии акселерации и бластного криза; пациенты с сопутствующей патологией, при которой может повышаться концентрация маркера апоптоза каспазы 9.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7. Для каждого показателя и групп наблюдения вычисляли среднее значение, ошибку средней арифметической. Учитывая небольшой объем наблюдений, при статистических расчетах использовались формулы для малых групп. Был использован непараметрический метод статистической обработки – критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

В процессе работы проводились молекулярно-генетические исследования крови методом ПЦР в реальном времени – количественная оценка экспрессии химерного гена BCR-ABL типа p210; исследования костного мозга: цитологические (миелограмма), цитохимические, цитогенетические – определение транслокации t(9; 22) (q34; q11), молекулярно-цитогенетические – флуоресцентная *in situ* гибридизация хромосом (FISH) с ДНК зондом к слитному гену BCR-ABL.

Количественное определение каспазы 9 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом. Были использованы тест-системы фирмы Bender MedSystems (Австрия). Чувствительность тест-системы для определения концентрации каспазы 9 менее 0,4 ng/ml.

В контрольную группу были включены 30 здоровых доноров, жителей Астраханской области. По половому признаку и возрасту группа сопоставима с исследуемой группой больных ХМЛ. Полученные в ходе исследования результаты варьировались в диа-

пазоне – от 0,97 до 4,17 нг/мл. Среднее значение данного показателя составило $2,03 \pm 0,68$ нг/мл. Таким образом, полученные нами показатели уровня каспазы 9 в группе здоровых доноров оказались сопоставимыми с приведенными данными сопроводительной аннотации к набору реагентов. Это дало нам основание использовать полученные значения в дальнейшем в качестве контроля в проводимом исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

Первичная точка обследования в нашей работе – 18 месяцев терапии гливекком взята в связи с планом комплексной научной работы нашей кафедры: «Современные аспекты диагностики, мониторинга лечения и прогноза у больных хроническим миелолейкозом в отдельных популяциях Южного Федерального округа», частью которой является данное исследование. Кроме того, согласно критериям ELN-2009 г., это тот срок, когда проводится окончательная клиническая оценка ответа на терапию гливекком и именно к этому времени больной с оптимальным ответом на терапию гливекком должен достичь большого молекулярного ответа.

Полученные нами в ходе исследования значения концентрации каспазы 9 в сыворотке крови у 53 обследованных больных ХМЛ варьировались в диапазоне – от 0,84 до 15,84 нг/мл. Нами определена концентрация каспазы 9 на каждую контрольную точку лечения больных ХМЛ – 18, 24, 30, 36 месяцев терапии гливекком.

При проведении статистической обработки мы объединили группу больных с неудачей терапии с группой субоптимального ответа. Основанием для объединения групп послужило то, что при субоптимальном ответе (как и при неудаче терапии) ведущий критерий – большой молекулярный ответ в срок 18 месяцев не достигается. На данном этапе работы мы сравнили концентрацию каспазы 9 на 18 месяцев терапии гливекком у больных с оптимальным ответом и с неудачей терапии (табл. 1).

Как представлено в табл. 1, концентрация каспазы 9 у больных с оптимальным ответом составила $2,09 \pm 0,03$ нг/мл, у больных с неудачей терапии $3,21 \pm 0,07$ нг/мл, т.е. отмечено значительное повышение концентрации каспазы 9 в группе неудачи терапии. Данные статистически значимы по сравнению со значениями в контрольной группе и группе оптимального ответа ($p < 0,05$). Полученные данные говорят об активации процессов апоптоза. В группе с оптимальным ответом достоверных отличий от данных в контрольной группе нет, что говорит о нормализации процессов апоптоза.

Таблица 1

Концентрация каспазы 9 у больных ХМЛ, в зависимости от ответа на лечение в срок 18 месяцев терапии гливеком

Показатель	Группа контроль (n = 30)	Больные ХМЛ	
		оптимальный ответ (n = 20)	неудача терапии (n = 33)
Концентрация каспазы 9 в сыворотке крови (нг/мл)	2,03 ± 0,68	2,09 ± 0,03 $p > 0,05$ $p1 < 0,05$	3,21 ± 0,07 $p < 0,05$ $p1 < 0,05$

Примечания:

p – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

$p1$ – достоверность различия показателей группы оптимального ответа по сравнению с группой неудачи терапии.

Далее мы провели прицельный анализ – в контрольной точке 24 месяца терапии гливеком проанализировали различия концентрации каспазы 9

в зависимости от достижения полного цитогенетического, большого молекулярного и полного молекулярного ответов (ПМО) (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация каспазы 9 у больных ХМЛ в зависимости от цитогенетического и молекулярного ответов в срок 24 месяца лечения гливеком

Показатель	Группа контроль (n = 30)	Больные ХМЛ			
		ПЦО (n = 28)	Нет ПЦО (n = 25)	ПМО/БМО (n = 31)	Нет ПМО/БМО (n = 22)
Концентрация каспазы 9 в сыворотке крови (нг/мл)	2,03 ± 0,06	2,05 ± 0,07 $p > 0,05$	2,63 ± 0,03 $p < 0,05$ $p1 < 0,05$	1,96 ± 0,06 $p > 0,05$	3,80 ± 0,02 $p < 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечания:

p – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

$p1$ – достоверность различия показателей группы ПЦО и нет ПЦО;

$p2$ – достоверность различия показателей группы ПМО и нет ПМО/БМО.

Как представлено в табл. 2, у больных ХМЛ, достигших полного цитогенетического ответа в срок 24 месяца терапии гливеком, концентрация каспазы 9 не отличается от данных контрольной группы.

В группе больных ХМЛ, не достигших полного цитогенетического ответа в срок 24 месяца терапии гливеком, концентрация каспазы 9 значительно выше контроля, что подтверждается и данными в группе отсутствия полного или большого молекулярного ответов: 2,63 ± 0,03 и 3,80 ± 0,02 нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. При статистиче-

ском анализе показаны достоверные различия концентрации каспазы 9 между группами ПЦО и нет ПЦО также, как и между группами ПМО и нет ПМО/БМО ($p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$).

В задачи нашего исследования входило проанализировать колебания концентрации каспазы 9 в сыворотке крови больных ХМЛ на поздних сроках лечения гливеком. В связи с этим мы изучили концентрацию каспазы 9 через 30 месяцев лечения у больных ХМЛ в зависимости от достижения цитогенетического и молекулярного ответов (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация каспазы 9 у больных ХМЛ, в зависимости от цитогенетического и молекулярного ответов, в срок 30 месяцев лечения гливеком

Показатель	Группа контроль (n = 30)	Больные ХМЛ			
		ПЦО (n = 29)	Нет ПЦО (n = 24)	ПМО/БМО (n = 33)	Нет ПМО/БМО (n = 20)
Концентрация каспазы 9 в сыворотке крови (нг/мл)	2,03 ± 0,06	2,92 ± 0,06 $p < 0,05$ $p1 < 0,05$	2,02 ± 0,02 $p > 0,05$ $p1 < 0,05$	2,62 ± 0,05 $p < 0,05$ $p2 < 0,05$	2,09 ± 0,04 $p > 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечания:

p – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

$p1$ – достоверность различия показателей группы ПЦО и нет ПЦО;

$p2$ – достоверность различия показателей группы ПМО и нет ПМО/БМО.

Как представлено в табл. 3, у больных, достигших полного цитогенетического ответа, концентрация каспазы 9 составила $2,92 \pm 0,06$ нг/мл, что статистически значимо по сравнению с контрольной группой. В группе больных с отсутствием цитогенетического ответа концентрация каспазы 9 не превышает значения концентрации в контрольной группе и составляет $2,02 \pm 0,02$. Различия между группами ПЦО и нет ПЦО достоверны ($p < 0,05$).

При анализе молекулярного ответа имеются сопоставимые результаты: у больных, достигших большого или полного молекулярного ответа, концентрация каспазы 9 составила $2,62 \pm 0,02$ нг/мл, что достоверно отличается от контроля. У больных, не достигших большого или полного молеку-

лярного ответа, концентрация каспазы 9 – $2,09 \pm 0,04$ нг/мл, что достоверно не выше значений в контрольной группе. Различия между группами ПМО и нет ПМО/БМО достоверны ($p < 0,05$).

Уменьшение концентрации каспазы 9 у больных, не достигших полного цитогенетического и большого молекулярного ответов, по нашему мнению, говорит о том, что терапия гливексом в данном случае, недостаточна для сдерживания патологического клона, который подавляет естественный и индуцированный гливексом механизм апоптоза.

Следующим этапом работы было изучить концентрацию каспазы 9 в конечной точке нашего исследования – 36 месяцев терапии гливексом. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Концентрация каспазы 9 у больных ХМЛ, в зависимости от цитогенетического и молекулярного ответов, в срок 36 месяцев лечения гливексом

Показатель	Группа контроль ($n = 30$)	Больные ХМЛ			
		ПЦО ($n = 32$)	Нет ПЦО ($n = 21$)	ПМО/БМО ($n = 35$)	Нет ПМО/БМО ($n = 18$)
Концентрация каспазы 9 в сыворотке крови (нг/мл)	$2,03 \pm 0,06$	$4,04 \pm 0,1$ $p < 0,05$ $p1 < 0,05$	$2,41 \pm 0,03$ $p > 0,05$ $p1 < 0,05$	$4,04 \pm 0,1$ $p < 0,05$ $p2 < 0,05$	$2,41 \pm 0,03$ $p > 0,05$ $p2 < 0,05$

Примечания:

p – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой;

$p1$ – достоверность различия показателей группы ПЦО и нет ПЦО;

$p2$ – достоверность различия показателей группы ПМО и нет ПМО/БМО.

Из данной таблицы следует, что у больных, достигших полного цитогенетического ответа на 36 месяцев терапии гливексом, концентрация каспазы 9 составила $4,04 \pm 0,1$ нг/мл, что статистически значимо по сравнению с контрольной группой. В группе больных с отсутствием цитогенетического ответа концентрация каспазы 9 не превышает значения концентрации в контрольной группе и составляет $2,41 \pm 0,03$ нг/мл. Такие же уровни концентрации каспазы 9 мы видим при анализе молекулярного ответа. У больных, достигших большого или полного молекулярного ответов, концентрация каспазы 9 составила $4,04 \pm 0$ нг/мл, что достоверно отличается от контроля. У больных, не достигших большого или полного молекулярного ответов, концентрация каспазы 9 – $2,41 \pm 0,03$ нг/мл, что не отличается от значений в контрольной группе. Здесь мы видим достоверное увеличение концентрации каспазы 9 у больных с ПЦО и ПМО/БМО по сравнению с группами больных, не достигших этих ответов ($p1 < 0,05$; $p2 < 0,05$).

Проведя анализ полученных данных, можно сделать следующий вывод: концентрация каспазы 9 у больных ХМЛ в контрольной

точке – 24 месяца терапии выше в группе больных, у которых отсутствовал ответ на лечение гливексом. На 30 и 36 месяцев концентрация каспазы 9 меняется противоположным образом: выше в группе с полным цитогенетическим и молекулярным ответом.

Как показали результаты нашего исследования, определить концентрацию маркеров апоптоза (в данном случае каспазы 9) в одной контрольной точке лечения и сделать на основании этого окончательное заключение невозможно.

Своим исследованием мы показали, что концентрация ведущего инициатора каспазозависимого пути апоптоза – каспазы 9, колеблется на различных этапах лечения в зависимости от степени эффективности гливека.

В конечной точке нашего исследования – 36 месяцев терапии гливексом, полученные данные укладываются в определенную логическую цепочку: у больных с полным цитогенетическим ответом концентрация каспазы 9 удерживается на уровне нормальных показателей или несколько выше нормы, что говорит о результативности действия гливека и эффективности процессов апоптоза.

У больных, не достигших полного цитогенетического ответа к сроку 36 месяцев лечения, гливек не сдерживает массы опухоли, процессы апоптоза подавлены, заболевание прогрессирует. И хотя у данной группы больных сохраняются нормальные показатели крови и объективные данные – в любой момент зыбкая система равновесия «апоптоз-опухоль» может рухнуть и гливек полностью потеряет контроль над опухолевым клоном, заболевание начнет прогрессировать до фазы акселерации и бластного криза.

Заключение

Концентрация каспазы 9 в сыворотке крови больных ХМЛ отражает патогенез заболевания. Снижение концентрации каспазы 9 на поздних сроках лечения (более 3 лет) у больных ХМЛ, не реагирующих на терапию гливексом, указывает на снижение процессов апоптоза и подавление нормального поликлонального кроветворения более сильной системой – системой опухолевых (лейкозных) клеток. Полученные нами данные подтверждаются клиническими проявлениями и могут использоваться в прогнозировании исходов хронического миелолейкоза.

Список литературы

1. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
2. Волкова, М.А. Гливек при хроническом миелолейкозе – достижения, неудачи, проблемы / М.А. Волкова // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т.49, № 2. – С. 35–41.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
4. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза / С.И. Куцев // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 37–44.
5. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph⁺ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®) / О.В. Стахина, А.Г. Туркина, Г.А. Гусарова и др. // Вестник гематологии. – 2009. – Т.5, №2. – С. 42.
6. Райхлин, Н.Т. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях / Н.Т. Райхлин, А.Н. Райхлин // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 159–171.
7. Раннее выявление цитогенетического рецидива при динамическом исследовании уровня BCR-ABL-транскрипта у больного хроническим миелолейкозом / Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина, А.В. Мисюрин, А.В. Захарова // Гематология и трансфузиология. – 2007. – №2. – С. 50–51.
8. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) / Е.Г. Ломаиа, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2009. – №2. – С. 4–16.
9. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane et al. // J. Clin Oncol. – 2009. – №27(35). – P. 6041–51.
10. Hughes et al. NEJM. – 2003. – №349. – P. 1423–32.

Рецензенты:

Ларина Н.Н., д.м.н., зам главного врача по медицинской части ГУЗ «Александромариинская областная клиническая больница», г. Астрахань;

Эсаулова Т.А., д.м.н., профессор, зав. терапевтической службой Негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 616.71-089.844

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТРУКТУРЕ
ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ****Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Комисов А.А., Ильницкий А.Н.,
Куницына Н.М., Павлов И.А.***ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет», Белгород, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru*

Проблема роста злокачественных новообразований приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями ранней диагностики. Не улучшает данную ситуацию разработка современных терапевтических и хирургических способов лечения. Особо в контексте старения следует отметить патологию репродуктивных органов. И здесь у мужчин ведущее значение принадлежит раку предстательной железы (РПЖ), который является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака, злокачественными опухолями предстательной железы (ПЖ) в мире ежегодно заболевают более полумиллиона мужчин. В Белгородской области, как и в России в целом, наблюдается динамика роста РПЖ. Этот факт является серьезной причиной профилактики и ранней выявления данной патологии у мужчин в возрасте старше 40 лет. Пик заболеваемости приходится на 68 лет.

Ключевые слова: рак, предстательная железа, возрастная патология**CANCER OF PROSTATAE IN STRUCTURE OF AGE PATOLOGY****Pavlova T.V., Bessmertny D.V., Komisov A.A., Illichkiy A.N., Kunicina N.M.,
Pavlov I.A.***Belgorod State University, Belgorod, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru*

The problem of growth of malignant tumors has acquired to date, of particular relevance due to the steady growth of morbidity and mortality, but also because of the difficulty of early diagnosis. Does not improve this situation the development of modern medical and surgical treatments. Particularly in the context of aging should be noted abnormalities of the reproductive organs. And here men the leading role belongs to prostate cancer (PCa), which is one of the most common malignant diseases. According to the International Agency for Research on Cancer, malignant tumors of the prostate (RV) in the world each year get sick more than half a million men. In the Belgorod region, as in Russia in general, there is growth dynamics of prostate cancer. This fact is a major cause of prevention and early detection of this disease in men over the age of 40 years. The peak incidence occurs at age 68.

Keywords: cancer, prostatae, agepatology

В настоящее время проблемы длительности жизни и смертности находятся в прямой зависимости от роста заболеваемости. При этом по-прежнему, несмотря на значительные усилия во всем мире, особую роль играет онкологическая заболеваемость. Ее рост четко прослеживается во всех индустриально развитых странах. Не улучшает данную ситуацию разработка современных терапевтических и хирургических способов лечения. Особо в контексте старения следует отметить патологию репродуктивных органов. И здесь у мужчин ведущее значение принадлежит раку предстательной железы (РПЖ), который является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Проблема РПЖ приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями ранней диагностики. По данным Международного агентства по изучению рака, злокачественными опухолями предстательной железы (ПЖ) в мире ежегодно заболевают более полумиллиона мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями у мужчин в различных странах: США, стра-

ны Европы, Япония РПЖ занимает первое место. В России за последние 10 лет произошло практически двукратное увеличение общего числа наблюдаемых больных с данной патологией, как в абсолютных, так и относительных показателях. В Российской Федерации РПЖ принадлежит 4-е место среди всех онкологических заболеваний мужского населения. РПЖ занимает 7–8% в структуре онкологической заболеваемости мужчин в РФ. По темпам прироста РПЖ имеет 1-е место в мире. В РФ средний годовой темп прироста составляет 6,59%. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 89,35% [3,8].

Этиопатогенез данной опухоли до конца не изучен, что связано с особенностями и сложностью механизмов нейроэндокринной регуляции ПЖ, нарушение которых служит основой развития гормонозависимых опухолей. Неоднозначно мнение о наличии предопухолевых заболеваний ПЖ. Возникновение и развитие опухоли ПЖ является сложным процессом, на который влияет много факторов – генетическая предрасположенность, а также мутации в ключевых генах, отвечающих за процессы дифференцировки, пролиферации и гибели клеток.

Следует учитывать также гормональный статус и общее старение организма. Особое значение имеют диета и образ жизни реципиента. Еще одной из возможных причин столь неясного течения заболевания является инфицированность клеток ПЖ различными вирусами. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что цитомегаловирусная инфекция влияет на клеточный цикл раковых клеток и их устойчивость к химиотерапевтическим препаратам, на метастазирование. Онкомодуляция также может проявляться в подавлении иммунной системой и патологическому апоптозу. Инфицированность ткани ПФ может вызвать длительную (хроническую) воспалительную реакцию, которая считается многими авторами одним из факторов, способствующих возникновению РПЖ. При этом особое значение имеет географическая распространенность данной формы заболевания.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение различных аспектов развития РПЖ в Белгородской области.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Белгородского областного онкологического диспансера. В него вошли 2800 больных РПЖ, пролеченных в 1999–2010 гг. Наиболее часто встречались следующие комбинации методов лечения: кастрация (хирургическая или медикаментозная) совместно с антиандрогенами или без них, кастрация совместно с лучевой терапией, кастрация совместно с ТУР простаты и лучевой терапией, радикальная простатэктомия. Подробно обследованы 134 человека, пролеченных в 2009–2010 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

За 2006–2010 гг. на базе Белгородского областного онкологического диспансера пролечено 1156 больных с РПЖ (табл. 1). Возраст больных составил 41–82 года. При изучении среднестатистических данных, возраст больных составил $68,0 \pm 0,5$ года. У 65 % больных на момент постановки диагноза установлена III и IV стадия заболевания.

Таблица 1

Больные раком предстательной железы, пролеченные на базе Белгородского областного онкологического диспансера в 2006–2010 гг.

2006 год	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год (с 01.01.10 г. по 30.11.10 г.)
121	250	283	271	232

Из приведенных данных мы видим рост онкозаболеваемости РПЖ за пять лет более чем в два раза.

При изучении онкозаболеваемости за 10 лет (табл. 2) нами было отмечено, что заболеваемость на 100 тыс. населения возросла 14,3 в 1999 г. до 32,4 % в 2009 г. Смертность на 100 тыс. населения возросла с 6,3 до 15,6 %, 5-летняя выживаемость и одногодичная летальность достоверно не изменились. Улучшились показатели с запущенными формами РПЖ.

Таблица 2

Основные показатели при заболеваемости раком предстательной железы за период 1999–2009 гг.

Года	Заболеваемость на 100 тыс. населения, %	Запущенность (%)	5-летняя выживаемость (%)	Смертность на 100 тыс. населения, %	Одногодичная летальность (%)	Индекс накопления (%)
1999	14,3	31,1	20,7	6,3	14,7	2,0
2000	15,0	32,7	21,1	6,5	14,1	2,1
2001	15,4	31,1	20,0	8,8	22,1	2,4
2002	15,3	33,0	19,3	8,8	21,7	2,7
2003	16,6	31,3	18,3	10,4	29,1	3,1
2004	17,6	34,7	25,7	7,0	37,5	3,3
2005	19,1	25,8	27,3	8,8	34,7	3,2
2006	27,4	24,1	24,3	11,7	18,2	2,7
2007	29,0	22,6	23,2	9,7	11,2	3,1
2008	28,2	23,3	25,5	14,1	12,3	3,6
2009	32,4	22,6	24,5	15,6	14,3	3,6

Расширился и спектр операций по поводу РПЖ (табл. 3).

Так, гормонотерапия и лучевая терапия, ТУР были проведены больным с II–IV стадиями (табл. 4). Радикальная простатэк-

томия выполнена соответственно: в I (2), II (13), III (6), IV (2).

Как видно из табл. 5, больные равномерно распределялись в группах, независимо от методов лечения.

Таблица 3

Данные об операциях за 2006–2010 гг. по поводу рака предстательной железы

Наименование операции	2006 год	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год (с 01.01.10 г. по 30.11.10 г.)
ТУР простаты	19	28	24	21	9
Двухсторонняя орхэктомия	71	110	103	84	84
Орхфуникулэктомия	2	0	2	0	1
Эпицистостомия	11	11	13	20	18
Пробная лапаротомия	2	0	0	0	0
Иссечение опухоли кожи	1	0	1	1	0
Радикальная простатэктомия	1	0	3	9	12
Аденомэктомия	0	0	1	3	0
Нефростомия	1	1	3	3	0
Уретерокутанонеостомия	0	2	2	1	0
ТУРмочевового пузыря + видеоцистоскопия	0	1	9	3	6
Циркуляция	0	1	2	0	0
Другие операции на мужских половых органах	5	3	7	11	8

Таблица 4

Распределение больных в группах по стадиям болезни и лечению

Стадии болезни	Гормонотерапия	Гормонотерапия + лучевая терапия	Гормонотерапия + лучевая терапия + ТУР	Радикальная простатэктомия
I				2
II	14	21	12	13
III	18	11	15	6
IV	13	3	4	2

Таблица 5

Распределение больных в группах по возрасту в зависимости от методов лечения

Возраст	Кастрация ± гормонотерапия	Кастрация + лучевая терапия	Кастрация + лучевая терапия + ТУР	Радикальная простатэктомия
Менее 50			2	3
51–60	4	10	8	7
61–70	24	14	12	8
71–80	12	8	8	5
Старше 80	5	3	1	

Нами показано, что в целом наблюдается рост онкозаболеваемости предстательной железы в Белгородской области.

Следовательно, в Белгородской области, как и в России в целом, наблюдается динамика роста РПЖ. Этот факт является серьезной причиной профилактики и ранней выявляемости данной патологии у мужчин в возрасте старше 40 лет. Нами показано, что больные РПЖ наблюдались преимущественно в возрасте от 61 до 80 лет. Преимущественно это были больные с III ста-

дией (62 человека). Затем последовательно проходили: IV (38), II (37), I (2). Диагностика РПЖ, прогнозирование его течения и эффективности лечения ограничены генетической неоднородностью заболевания и целым рядом других причин, которые, по-видимому, сегодня неизвестны.

Течение заболевания может кардинально различаться у больных с одинаковой стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и способом лечения. В одном случае опухоль может оставаться

латентной многие годы, а в других быстро прогрессирует в метастатическую стадию заболевания. Возникновение и развитие опухоли ПЖ является сложным процессом, на который влияет много факторов – генетическая предрасположенность, мутации в ключевых генах, отвечающих за процессы дифференцировки, пролиферации и гибели клеток, гормональный статус и общее старение организма, а также диета и образ жизни. Еще одной из возможных причин столь неясного течения заболевания является инфицированность клеток предстательной железы различными вирусами.

Список литературы

1. Бессмертный Д.В., Павлова Т.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы // Научные ведомости БелГУ. – 2009. – №12 (67), Вып. 8. – С. 68–70.
2. Клиническая онкоурология / под ред. проф. Б.П. Матвеева. – М.: ОАО «Типография новости», 2003 – 716 с.
3. Коган М.И. Радикальная хирургия рака предстательной железы / М.И. Коган, О.Б. Лоран, С.Б. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 – 352 с.
4. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
5. Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Павлов И.А. Современные аспекты лечения и оценки качества жизни пожилых больных раком предстательной железы // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – №22 (93), Вып. 12\1. – С. 67–70.
6. Переводчикова Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии (лекция) // Тер. Архив. – 1996. – Т. 10. – С. 37–41.
7. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. – М.: МЕД. пресс-информ, 2004. – 168 с.

Рецензент –

Черфанова Ж.Ю., д.м.н., профессор,
зав. неврологическим отделением БОКБ
Св. Иоасафа, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК 618.14-002-07-08 (035.3)

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГИСТЕРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПРИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

Петров Ю.А.*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
Ростов-на-Дону, e-mail: pahom@ctsnet.ru*

Цель исследования: улучшить методы профилактики, диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. В данной статье представлен анализ информативности гистероскопической визуализации ХЭ в когортах с ранними репродуктивными потерями (гистероскопия, сонография и эндометриальная биопсия выполнены у 550 женщин). Выделены эндоскопические макротипы: гипопластический, гиперпластический, смешанный. В статье приведен анализ сонографических характеристик при различных типах ранних репродуктивных потерь. Определены сонографические «маски» ХЭ, показана наибольшая информативность метода в рамках идентификации гистероскопических макротипов. Приведены наиболее часто регистрируемые гистероскопические находки, маскирующие воспалительный процесс в эндометрии. Показана наибольшая информативность метода в рамках идентификации гистероскопических макротипов (гипо-, гиперпластического и смешанного).

Ключевые слова: хронический эндометрит, гистероскопия, макротип

HYSTEROSCOPIC CHARACTERISTICS OF ENDOMETRII FOR WOMEN WITH EARLY-TERM PREGNANCY LOSSES

Petrov Y.A.*Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: nastya141191@mail.ru*

The purpose of this study is to improve methods of prophylaxis, diagnostics and treatment of women of reproductive age suffering chronic endometritis. The article analyses self-descriptiveness of hysteroscopic visualization of chronic endometritis for women with early-term pregnancy losses (550 women underwent hysteroscopy, ultrasonography and endometrial biopsy). Endoscopic macrotypes are allocated: hypoplastic, hyperplastic, admixed. The analysis of ultrasound characteristics at various types of the early-term pregnancy losses is resulted. The ultrasound «masks» of chronic endometritis are defined, the greatest diagnostic value a method within the limits of identification hysteroscopic macrotypes (hypo-, hyperplastic and admixed) is shown. The most often registered hysteroscopic findings, masking inflammatory endometrii process are provided. The greatest diagnostic value a method within the limits of identification hysteroscopic macrotypes (hypo-, hyperplastic and admixed) is shown.

Keywords: chronic endometritis, hysteroscopy, macrotypе

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на сведения о его высокой распространенности (60–65%) и многочисленности научных изысканий, продолжает оставаться *terra incognita* современной гинекологии. Неизменно высокая частота ХЭ опровергает причастность проблемы к разряду банальных.

Оптимизация диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в условиях переживаемого Россией депопуляционного кризиса выступает важным вектором в решении проблемы улучшения репродуктивного здоровья женщин. С этих позиций сопряженность хронического эндометрита (ХЭ) с ранними репродуктивными потерями делает проблему воспалительного процесса в матке актуальной во всем мире, как с медицинской, так и с социальной стороны.

Отсутствие четких представлений о патогенезе ХЭ, его роли в механизмах прерывания беременности, латентное течение заболевания и стертая клиническая симптоматика, неоднозначность интерпретации результатов различных методов верифика-

ции ХЭ, особенно в когортах с ранними репродуктивными потерями, обуславливают гиподиагностику заболевания, усугубляя порочный круг невынашивания [1, 3, 4].

Контраверсии последних лет постулируют уход от одностороннего восприятия данного заболевания исключительно как классического гнойно-воспалительного процесса, осложняющего, согласно статистике, каждый 4–5 хирургический аборт.

Резюме секции FIGO (Барселона, 2007), обязующее считать причиной неразвивающейся беременности хронический эндометрит (ХЭ), оказалось более чем актуально: до сих пор в акушерско-гинекологической практике игнорируется необходимость адекватной реабилитационной терапии после ранних репродуктивных потерь [2, 3, 4, 9].

Следовательно, печальную статистику репродуктивного «неблагополучия» определяет нераспознанный и нелеченный воспалительный процесс в эндометрии, возможно, — и в глубжележащих тканях: у 60–70% абортированных впоследствии развивается аутоиммунное воспаление [4].

Эффективность гистероскопии для распознавания ХЭ подчеркивает ряд исследователей ХЭ [8], однако отдельные авторы [10] полагают, что использование ее в качестве скрининга ХЭ при необъяснимом бесплодии неэффективно.

Неблагоприятный прогноз течения ХЭ во многом объясняет сложность диагностики и лечения, что обусловлено ограниченными возможностями микробиологической диагностики, нередким отсутствием микробного агента или персистенцией условно-патогенной флоры в пораженных органах, недостаточной коррекцией иммунорезистентности вне установленных нарушений, отсутствием данных о гистероскопических и патоморфологических вариантах и своевременных действий, направленных на его предупреждение.

Потребность совершенствования существующих алгоритмов диагностики ХЭ определена противоречивостью результатов ультразвуковых, эндоскопических и патоморфологических методов обследования [6, 7].

Несмотря на утверждения о высокой информативности гистероскопической визуализации в диагностике ХЭ [5, 7], ряд методологических дефектов может искажать реальную картину, отрицательно влияя и на патоморфологическое заключение. Концепция сведения макроскопических признаков к визуально доминирующему типу позволит усовершенствовать стратегию ведения подобных больных.

Внедрение в клиническую практику гистероскопических макротипов существенно расширит возможности диагностики ХЭ, позволит конкретизировать характер поражения эндометрия и определить оптимальную патогенетически обоснованную тактику ведения каждой когорты больных.

Цель исследования: улучшить методы профилактики, диагностики и лечения ХЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГБ №8 г. Ростов-на-Дону и клиники гинекологии РостГМУ.

Контингент исследования составили две группы: в первую (ретроспективный анализ) вошло 160 женщин с наличием в анамнезе неразвивающейся беременности (НБ), самопроизвольного выкидыша (СВ), искусственного аборта (А), неудачи ЭКО патоморфологически верифицированным ХЭ; во вторую (проспективный анализ) (390 женщин) – аналогичные когорты пациенток с ранними репродуктивными потерями, с различной частотой морфологического подтверждения ХЭ. Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе ранних репродуктивных потерь сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства.

Методы исследования: клинико-статистический анализ, гистероскопическое, патоморфологическое исследование (аспираты и биопаты из цервикального канала и полости матки). Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе гистероскопических «находок» в когорте с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом все многообразие вариантов сводилось к трем макротипам, позволяя в дальнейшем с учетом морфологической верификации избегать диагностических погрешностей. Наиболее часто среди всех эндоскопических вариантов встречался смешанный – у трети женщин (46,9%), гиперпластический фигурировал у трети (31,2%), реже прочих визуализировался гипопластический – только у каждой пятой (21,9%). Основанием для выделения эндоскопических вариантов ХЭ являлся ряд макроскопических признаков: при смешанном типе слизистая бледно-розовая, неравномерной окраски (49,4%) и толщины (77,3%), с чередованием неизмененных участков эндометрия с участками истонченного, выраженным сосудистым рисунком эндометрия. Очаговая или диффузная гиперемия слизистой определялась практически у двух третей (61,3%), в равной степени с полиповидными разрастаниями эндометрия (62,7%), однако комбинация микрополипов с отеком стромы и гиперемией слизистой фигурировала несколько чаще (74,7%).

При гиперпластическом варианте – слизистая бледно-розовая, равномерной окраски, но неравномерно гипертрофированная (62%), сосудистый рисунок не выражен. Отек стромы визуализировался в наибольшей степени в сравнении с остальными эндоскопическими вариантами – у трети (32%), что в два раза чаще, чем при смешанном макротипе и в три раза – при гипопластическом (14,3%).

Очаговая или диффузная гиперемия диагностировалась несколько реже – в полтора раза в сравнении со смешанным вариантом (46 и 61,3% соответственно), тогда как ее комбинация с отеком стромы позволяла диагностировать ХЭ практически у каждой второй (54%) с гиперпластическим макротипом. Наиболее диагностически значимым оказалось сочетание отека стромы, гиперемии слизистой и микрополипов – у подавляющего большинства (82%), выступающее своеобразной «визитной карточкой» данного эндоскопического варианта.

При гипопластическом варианте эндоскопическая визуализация являла наиболее однозначную в сравнении с остальными макротипами картину: бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая определялась практически у каждой второй женщины с ХЭ (45,7%), неравномерная толщина с преобладанием истонченного эндометрия – более чем у половины (57,1%).

Эпизоды отека стромы регистрировались в наименьшей степени – лишь у каждой седьмой (14,3%), его комбинация с гиперемией слизистой – у каждой шестой (17,1%), однако в целом, сосудистый рисунок был не выражен, вплоть до отсутствия его местами – у четверти (22,8%). Внутриматочные синехии диагностировались практически у двух третей (62,9%) пациенток, в два раза чаще, чем при смешанном макротипе (26,7%) и в шесть (10%) – гиперпластическом, определяя принадлежность к гипопластическому варианту ХЭ.

Анализируя информативность гистероскопической визуализации в диагностике ХЭ в зависимости от вариантов репродуктивных потерь, отметим, что ряд методологических дефектов может искажать реальную картину, отрицательно влияя и на патоморфологическое заключение. Подобные сомнения фигурируют в исследованиях иностранных авторов [2, 4, 10]. Концепция сведения макроскопических признаков к визуально доминирующему типу позволяет усовершенствовать стратегию ведения подобных больных, способствуя выявлению большего количества эпизодов воспалительного процесса в слизистой матки.

Детализация сонографических признаков ХЭ, осуществляемая в сопоставлении с гистероскопическими вариантами – смешанным, гипо- и гиперпластическим, показала несоответствие эндометрия нормальным эхографическим критериям более чем в половине случаев.

Сопоставление сонографических заключений с гистероскопическими макротипами выявило: при смешанном варианте морфологическая верификация ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани превосходила ультразвуковую визуализацию (в два раза), изолированного ХЭ – в обратном соотношении – сонографически несколько чаще (39,7 и 44,8% соответственно). Частота сонографической диагностики внутриматочных синехий уступала гистологической встречаемости очагового фиброза стромы – в полтора раза (4,4 и 5,9% соответственно).

Морфологическая верификация сонографического «благополучия» фигурировала в два раза реже, полипа эндометрия – в три раза реже.

Недостаточное распознавание ХЭ сонографически оказалось предопределено тем фактом, что картину воспалительного процесса в слизистой матки трактовали как очаговую гиперплазию или полип эндометрия, причем на фоне остатков плацентарной ткани – практически в два раза чаще. Практически у каждой восьмой при смешанном гистероскопическом макротипе (12,5%) ХЭ являлся морфологической «находкой».

При гиперпластическом варианте картина сонографического соответствия эндометрия фазе пролиферации констатирована у четверти пациенток, что в шесть раз чаще, чем морфологически.

Частота морфологического подтверждения ХЭ при гиперпластическом макротипе оказалась наибольшей (84,1%). Сонографическая диагностика ХЭ уступала морфологической верификации, причем в значительной степени – в отношении ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани – в два раза. Внутриматочные синехии сонографически диагностировались несколько реже, чем гистологически определялся очаговый фиброз стромы (3,9 и 4,8% соответственно).

Сонографически выявленные полипы (очаговая гиперплазия) эндометрия находили морфологическое подтверждение практически в два раза реже (17,55 и 6,3% соответственно), что имеет следующее объяснение: практически половина эпизодов ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани оказалась недиагностированной. Практически у каждой седьмой ХЭ не диагностировался (13,5%).

Анализ сопоставимости сонографического и морфологического исследований при гипопластическом варианте показал: гиподиагностика ХЭ имела место практически у четверти женщин (25,8%). Диагностируемая сонографически картина неизмененного эндометрия имела морфологическое подтверждение в восемь раз реже (23,4 и 3,1%). Внутриматочные синехии, напротив, маскировали картину ХЭ, так как картина очагового фиброза стромы регистрировалась в три раза реже. Таким образом, частота гистологической верификации ХЭ превосходила сонографическую.

Детализация сонографических погрешностей при распознавании ХЭ в когортах с ранними репродуктивными потерями определяет эпизоды недиагностированного воспалительного процесса в слизистой матки, акцентируя внимание на необходимости комплексного обследования данного контингента. Согласно полученным нами результатам, диагностика в рамках идентификации гистероскопических макротипов

позволяет повысить распознаваемость со-нографических «масок» ХЭ.

Экстраполяция макротипов на проспективно исследуемую когорту с ранними репродуктивными потерями показала, что эндоскопические варианты ХЭ фигурировали практически с равной частотой: 34,9; 32,8 и 32,3 %.

Верификация неизмененного эндометрия фазы пролиферации отличала каждую девятую со смешанным макротипом (10,3 %), тогда как при гипопластическом варианте подобная картина регистрировалась в два раза чаще в сравнении с гиперпластическим (13,3 и 7,1 % соответственно).

Частота внутриматочных синехий оказалась наибольшей при гипопластическом варианте ХЭ – у четверти (28,9 %), тогда как при остальных эндоскопических вариантах – в три раза реже (в среднем, 8,3 %). Практически у каждой второй фигурировал диагноз ХЭ (в среднем, 56,1 %), несколько чаще диагностируемый гистероскопически при гиперпластическом макротипе (61,9 %). Частота ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани оказалась значительно меньшей – практически у каждой шестой женщины (17,6 %) со смешанным макротипом, каждой девятой (11,1 %) – с гиперпластическим. Полип эндометрия (или очаговая гиперплазия эндометрия) фигурировал в эндоскопических отчетах только при смешанном и гиперпластическом вариантах, однако, лишь в каждом десятом случае (в среднем, 10,3 %). Детализация гистероскопических «находок» в зависимости от варианта ранних репродуктивных потерь показала: ХЭ наиболее часто регистрировался в когорте с искусственными абортами – у двух третей (69 %), тогда как при неудачах после ЭКО – в полтора раза реже (51,5 %), при НБ и СВ – у каждой второй (в среднем, 55,8 %). Вариант ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани фигурировал практически с одинаковой частотой во всех группах – в среднем, у каждой десятой (9,8 %). Визуализация внутриматочных синехий преобладала в когортах с абортами и неудачами после ЭКО – у четверти женщин (в среднем, 26,1 %), что практически в три раза чаще, чем при остальных вариантах репродуктивных потерь (в среднем, 8,3 %). Нередко гистероскопической особенностью при ранних репродуктивных потерях выступал полип эндометрия (очаговая гиперплазия эндометрия), однако при НБ частота такового оказалась наименьшей (5,8 %), в остальных ситуациях – не превосходила 7,4 % в среднем. Эндометрий фазы пролиферации чаще диагностировался в когорте с неудачами ЭКО – у каждой седьмой (13,6 %), тогда как в остальных группах – у каждой десятой (9,5 %).

Анализируя диагностическую ценность гистероскопических и морфологических характеристик, обозначим ряд несоответствий, убеждающих в необходимости коррекции традиционной интерпретации эндоскопической картины соответственно подходов при диагностике ХЭ. Значимость изолированной гистероскопической оценки оказалась сомнительной для всех эндоскопических вариантов ХЭ, причем при гипопластическом типе выявляемость такового оказалась наименьшей – практически в полтора раза в сравнении с остальными (57,8 % против 72,1 и 73 % соответственно).

Выводы

Идентификация гистероскопических вариантов и сопутствующих масок ХЭ позволит практиковать патогенетически обоснованную стратегию ведения данного контингента женщин.

Список литература

1. Алеев И.А. Некоторые генетические и иммунологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 20 с.
2. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, И.М. Ордианц и др.; под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
3. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М., 2009. – 208 с.
4. Ранние сроки беременности / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Изд.: Медиабюро Статус презенс, 2009. – 480 с.
5. Role of the hysteroscopy and laparoscopy in management of the female infertility: about 200 cases / K. Boudhrra, M.A. Jellouli, O. Kassaoui et al. // Tunis Med. – 2009. – Vol. 87, №1. – P. 55–60.
6. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage / L. Caserta, D. Labriola, M. Torella et al. // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, №1. – P. 7–13.
7. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study / E. Cicinelli, R. Tinelli, G. Colafoglio et al. // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90, №4. – P. 1191–1197.
8. Role of hysteroscopy in evaluating chronic pelvic pain / A. Di Spiezo Sardo, M. Guida, S. Bettocchi, L. Nappi, F. Sorrentino, G. Bifulco, C. Nappi // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 90, №4. – P. 1191–1197.
9. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95, №3. – P. 1156–1158.
10. Polisseni F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol Obstet Invest. – 2003. – Vol. 55, №4. – P. 205–215.

Рецензенты:

Линде В.А., д.м.н., профессор, директор ФГУ «РНИИАП», г. Ростов-на-Дону;

Авруцкая В.В., д.м.н., зав. поликлиническим отделением, в.н.с. ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК: 579.887.111:616-092

**ПАТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКОПЛАЗМ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА****Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С., Магомедова А.М., Нестеров А.С.***ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,**Ульяновск, e-mail: potaturkinani@mail.ru*

Рассматриваются биологические свойства представителей семейства Mycoplasmataceae, как мембранных паразитов, их патогенный потенциал, факторы патогенности. В статье показана роль данных микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта: эндоцервицита, эндометрита, сальпингита, послеабортной и послеродовой лихорадки, неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, мертворождения). Микоплазмы урогенитального тракта человека участвуют в возникновении патологий, связанных с нарушением хромосомного аппарата. В инфицированном организме микоплазмы индуцируют все виды иммунных реакций. Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) в некоторых случаях рассматриваются в качестве комменсалов в составе нормального микроценоза.

Ключевые слова: микоплазмы, внутриклеточные паразиты, урогенитальный тракт, факторы патогенности, персистенция

**PATHOGENIC MYCOPLASMA POTENTIAL EPIDEMIOLOGICALLY ASSOCIATED
WITH INFLAMMATORY DISEASES OF URINOGENITAL TRACT****Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S., Magomedova A.M., Nesterov A.S.***Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: potaturkinani@mail.ru*

The article considers the biological properties of Mycoplasmataceae family representatives, as membrane parasites, their pathogenic potential and factors of pathogenicity. It also describes the role of the considered microorganisms in the process of development of urinogenital tract inflammatory diseases, such as endocervicitis, endometritis, salpingitis, postabortal and postdelivery fever, unfavorable delivery outcomes (premature delivery, spontaneous miscarriage, deadborn). Mycoplasma of human urinogenital tract contributes to the pathology emergences, which are connected with abnormalities of chromosomal apparatus. In an infected organism mycoplasma induces all kinds of immune reactions. In some cases urinogenital mycoplasma (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) are considered as commensals comprising normal microcenosis.

Keywords: mycoplasma, intracellular parasites, urinogenital tract, pathogenic factors, persistence

На сегодняшний день одним из часто выявляемых условно патогенных микроорганизмов в органах мочеполовой системы являются урогенитальные микоплазмы. Интерес исследователей и практикующих врачей к изучению их роли в этиологии воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы обусловлен не только широким распространением в популяции, но и неоднозначным отношением к участию в развитии патологических процессов.

Несмотря на то, что урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) в некоторых случаях рассматриваются в качестве комменсалов в составе нормального микроценоза, имеются данные, доказывающие их способность вызывать эндоцервициты, эндометриты, сальпингиты, послеабортную и послеродовую лихорадку, неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, мертворождения). Совокупность характерных для микоплазм свойств, таких как убиквитарность, способность преодоле-

вать тканевые барьеры, отсутствие выраженного тропизма, многокомпонентность факторов вирулентности, отличающая их от типичных бактериальных патогенов, свидетельствует об особом характере взаимодействия микоплазм с организмом хозяина [7, 16].

Известно, что наиболее часто в клиническом материале, полученном из органов урогенитальной системы, выделяют 3 вида микоплазм: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* [18]. *Ureaplasma urealyticum*, по мнению различных авторов, занимает значительное место среди микроорганизмов, выявляемых у больных урогенитальными заболеваниями [1, 2]. Установлено, что *U. urealyticum* определяется в 4 раза чаще, чем *Mycoplasma hominis*, у мужчин данный возбудитель выявляют реже, чем у женщин [14, 20]. Проведенные исследования подтверждают этиологическую роль *U. urealyticum* в развитии негонококкового уретрита и цистита у лиц обоего пола [8]. Считается, что *U. urealyticum* вызывает различные синдромы поражения мочеполо-

лового тракта, такие как пиелонефрит или бесплодие [9]. По данным других исследователей, установлено, что у женщин с дизурией *U. urealyticum* была преобладающим инфекционным агентом [10, 12]. Обсуждается вопрос о значении *U. urealyticum* в генезе нарушений репродуктивной функции, этот микроорганизм выявлялся у 10,8% бесплодных мужчин без признаков поражения мочеполового тракта. В то же время ряд авторов полагает, что *U. urealyticum* не может являться единственным этиологическим агентом в развитии воспалительных заболеваний мочеполовых органов [14]. Изучение распространенности уреоплазмы по сравнению с другими негонококковыми инфекциями у молодых женщин (до 30 лет) показало, что из 400 обследованных женщин были колонизированы чаще всего *U. urealyticum* (44,7%), *M. hominis* (11%) и *Chlamidia trachomatis* (7,7%) [15, 21]. *Mycoplasma genitalium* обнаруживается у 23–25% больных негонококковым уретритом и лишь у 6% здоровых мужчин, что свидетельствует в пользу патогенной роли микоплазм в развитии уретрита [3].

Большой интерес представляют работы, посвященные изучению этиологической роли микоплазм в развитии гинекологических заболеваний, таких как пиосальпинкс, воспаления яичников и др. У больных женщин обнаруживались высокие титры комплементсвязывающих антител к микоплазмам, снижавшиеся после выздоровления. Имеются сообщения, указывающие на предполагаемую роль урогенитального уреоплазмоза в патогенезе злокачественной метаплазии шейки матки [5, 11].

Одной из основных особенностей микоплазменных инфекций является развитие хронических форм как следствие персистенции патогена, который достаточно сложно элиминировать даже после длительной терапии и у иммунокомпетентных пациентов [4]. Становится очевидным, что эти простые микроорганизмы используют множественные механизмы, позволяющие им адаптироваться к неблагоприятным условиям макроорганизма, при этом микоплазмы могут либо ускользать от действия защитных сил макроорганизма, либо воздействовать на клетки организма хозяина и на его иммунную систему [11]. Патогенные микоплазмы используют основные молекулярно-генетические механизмы, позволяющие микробу менять антигенную структуру и регулировать экспрессию факторов патогенности [10].

Микоплазмы утратили значительную часть бактериальной хромосомы, но сохранили гены, необходимые для поддержания

жизнеспособности [13, 16]. Генетический код микоплазм отклоняется от универсального: триптофан кодирует триплет нуклеотидов TGA, а не TGO, используемый для этой аминокислоты. Тем самым, микоплазмы могут быть определены как микроорганизмы с минимальным размером генома.

Определение полной нуклеотидной последовательности геномов *U. urealyticum*, позволило в настоящее время вплотную подойти к расшифровке на молекулярном уровне механизмов работы прокариотической клетки на примере группы микроорганизмов, геном которых содержит минимальный необходимый для существования набор генов [14]. Такая рациональная структура генома, иллюстрирующая крайнюю степень экономии генетического материала, привела к полной зависимости микоплазм от внешних источников питательных веществ. Это, в свою очередь, вызвало необходимость адаптации к паразитическому способу существования [19].

Факторы патогенности представителей класса *Mollicutes* весьма разнообразны, различные таксономические группы обладают характерными особенностями, обуславливающими их патогенность.

Основным и наиболее детально изученным фактором патогенности микоплазм является комплекс поверхностных белков-адгезинов, которые обеспечивают связывание микроорганизмов с клеткой [17, 21]. Адгезия микоплазм на поверхности клеток хозяина является первым и ключевым этапом взаимодействия патогена с макроорганизмом, что определяет возможность развития инфекции. Утрата адгезивных свойств приводит к потере вирулентности, а реверсия к исходному фенотипу сопровождается восстановлением вирулентности [4]. Микоплазмы с неадгезивным фенотипом являются авирулентными.

К следующей группе факторов патогенности можно отнести те, которые нарушают целостность клеточных мембран клетки-хозяина [1, 3]. Классические токсины микоплазмы не продуцируют. Тем не менее, некоторые продукты метаболизма микоплазм, такие как перекись водорода и супероксидные радикалы, оказывают токсическое действие, являясь мощными оксидантами, и повреждают мембраны клеток эпителия и эритроцитов [20].

К факторам вирулентности *Ureaplasma urealyticum* можно отнести их уникальную способность, в отличие от других микоплазм, гидролизовать мочевины с образованием ионов аммония, что оказывает токсическое действие на клетки [19].

Работами ряда исследователей было установлено, что контакт между уреаплазмами и клетками хозяина настолько тесный, что может происходить слияние контактирующих мембран и обмен отдельными их компонентами [8]. В результате этого процесса продукты метаболизма уреаплазм, включая гидролитические ферменты, могут попадать непосредственно в цитоплазму эукариотической клетки. Таким образом, нуклеазы микоплазм в сочетании с супероксидными радикалами могут вызывать кластогенный эффект.

Установлено, что уреаплазмы урогенитального тракта человека участвуют в возникновении некоторых заболеваний, связанных с нарушением хромосомного аппарата [16]. Так, в лимфоцитах человека при заражении их клиническими штаммами *U. urealyticum*, выделенными от женщин, страдающих невынашиванием беременности, наблюдали хромосомные аберрации [9, 15, 17].

Доминирующим фактором, определяющим патогенность микоплазм, является способность адсорбироваться на клетках хозяина, вступать с ними в межмембранные взаимодействия и вызывать целый спектр порой трудно выявляемых, но часто достаточно выраженных патологических реакций у макроорганизма [18]. Причина – отсутствие у микоплазм клеточной стенки. Клеточная стенка бактерий, как правило, содержит основные антигенные детерминанты [21]. Отсутствие клеточной стенки определяет резистентность микоплазм к антибиотикам, воздействующим на нее; обеспечивает им состояние индифферентности со стороны иммунной системы макроорганизма и способствует их персистенции [10].

Прочное связывание уреаплазм с мембранами эпителиальных клеток обеспечивает их устойчивость к противоточному воздействию различных биологических жидкостей, к механическому движению ресничек мерцательного эпителия; кроме того, уреаплазмы часто сосредоточиваются в криптах мембран, что делает их недоступными для действия антител и комплемента [3, 21].

В инфицированном организме микоплазмы индуцируют все виды иммунных реакций: специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ и неспецифический иммуностимулирующий или иммуносупрессирующий эффект [6]. Однако в настоящее время не вполне ясно, какие именно иммунологические механизмы являются определяющими при защите от уреаплазменных инфекций. Вместе с тем микоплазмы обладают уди-

вительной способностью ускользать от иммунологического надзора и длительно персистировать, вызывая прогрессирующие деструктивные и пролиферативные процессы [20, 21].

Будучи мембранными паразитами, микоплазмы обладают мембранными лигандами, идентичными или комплементарными рецепторам соответствующих клеток эукариот, что позволяет им не распознаваться как «чужое». Однако присутствие таких «дополнительных» детерминант может привести к нарушению иммунологического равновесия, развитию аутоиммунного процесса [6].

Вывод

Микоплазмы являются внутриклеточными паразитами и способны взаимодействовать с геномом эукариотической клетки, вызывая в ней неопластические процессы. Особое значение для развития воспалительных заболеваний урогенитального тракта имеет взаимодействие микоплазм с макроорганизмом и микрофлорой биотопа, которые выступают в роли доминантного и ассоциативных симбионтов.

Рассматривая проблему микоплазменной инфекции, нельзя не учитывать, что микоплазмы, микробы-ассоцианты, колонизирующие биотоп влагалища, и макроорганизм представляют собой многокомпонентную интегральную систему, включающую хозяина в качестве макропартнера, а также стабильный доминантный микросимбионт и ассоциативные микросимбионты с разнонаправленными воздействиями.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
2. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 13–16.
3. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов / Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин и [др.] // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 3–5.
4. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий / Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, М.В. Кудрявцева и [др.] // Журнал микробиол. – 2005. – № 3. – С. 65–69.
5. Гинекология / под ред. Г.М.Савельевой, В.Г. Бреусенко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. – С. 167–180.
6. Долгушина Н.В. Вирусные инфекции у беременных / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария. – М., 2004.
7. Зигангирова Н.А. Персистенция патогенных микоплазм и ее молекулярно-генетические механизмы: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2001.
8. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.

9. Лукач А.А. Гиперпластические заболевания гениталий, ассоциированные с микоплазменной и уреаплазменной инфекцией // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 63–68.
10. Распространенность воспалительных заболеваний мочеполовых органов, ассоциированных с генитальными микоплазмами. Эффективность лечения / О.В. Лысенко, Т.В. Кузнецова, В.А. Игликов, В.П. Дерябина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №2. – С. 83–88.
11. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкин, Т.Н. Савченко. – М.: «МЕДпресс-информ», 2007. – 464 с.
12. Мешков В.В. Клинико-микробиологическая характеристика воспалительного процесса нижних мочевых путей, ассоциированного с *Ureaplasma urealyticum* у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
13. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №2. – С. 25–32.
14. Частота встречаемости микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста, сравнительная оценка различных методов диагностики / Т.Н. Савченко, Е.И. Гимельфарб, М.Х. Точиева и [др.] // Сборник материалов Международной российско-американской научно-практической конференции. – Тула, 2004. – С. 158–159.
15. Савченко Т.Н. Роль иммунологических показателей в патогенезе невынашивания беременности у женщин с урогенитальной инфекцией / Т.Н. Савченко, Т.Н. Сумеди // Вест. Рос. гос. мед. университета. – 2004. – №5(36). – С. 32–35.
16. Сравнительная оценка методов диагностики микоплазменных инфекций урогенитального тракта / Д.Н. Балабанов, И.В. Раковская, Л.Г. Горина, С.А. Гончарова и др. // Журнал микробиологии, вирусологии и иммунологии. – 2006. – №4. – С. 82–85.
17. Шавкунов С.А. Некоторые аспекты диагностики уреаплазмозов / С.А. Шавкунов, М.И. Варшавская, С.Е. Дахнюк // Генодиагностика инфекционных болезней. – 2004. – №5. – С. 141.
18. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? / O.P. Arya et [al.] // Sex. Transm. Inf. – 2001. – Vol. 77. – P. 58–62.
19. Kong F. Detecting *Mycoplasma Hominis* and *Mycoplasma genitalium* in the urogenital tract / F. Kong, X. Zhang // Chung Hua I. Hsueh. – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 94–96.
20. Larsen B., Galask R.P. Vaginal microbial flora: composition and influences of host physiology / B. Larsen, R.P. Galask // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 96. – P. 926–930.
21. Wu X., Blanck A., Olowsson M. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – May, 2000. – №79(5). – P. 397–404.

Рецензенты:

Ильина Л.В., д.б.н., профессор кафедры зоологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Машин В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 613.2.038+ 616.69

ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ МУЖЧИН НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧАТИЮ

¹Радченко О.Р., ²Фролова О.А., ¹Сафиуллина З.Ф., ²Карпова М.В.¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

Казань, e-mail: radch.olga@gmail.com;

² ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации, e-mail: frolova_oa@mail.ru

Здоровье нации определяется, прежде всего, здоровьем лиц фертильного возраста, их способностью к воспроизводству. Несмотря на достигнутые успехи в сокращении темпов депопуляции, сохраняющийся отрицательный баланс воспроизводства населения диктует необходимость разработки и внедрения новых форм организации профилактической медицинской помощи по охране репродуктивного здоровья с акцентом на перинатальную медицину. Основной задачей проведённой работы являлось предложить систему сбалансированного питания мужчин, готовящихся стать отцами. Проведённое исследование (интернет-опрос 256 мужчин репродуктивного возраста) показал, что пищевой статус респондентов характеризуется энергетической неадекватностью фактического питания. Выявленные особенности питания мужчин (недостаток витаминов Е, С и β-каротин, микроэлементов цинка, селена и других антиоксидантов), позволили предложить рационы питания, компенсирующие их недостаток в организме на этапе подготовки к рождению ребёнка.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье мужчин, сперматогенез, стереотипы питания, витамины, микроэлементы

OPTIMIZATION OF DIETARY MEN IN PRECONCEPTION PHASE

¹Radchenko O.R., ²Frolova O.A., ¹Safiullina Z.F., ²Karpova M.V.¹Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: radch.olga@gmail.com;²Kazan State Medical academy, Kazan, e-mail: frolova_oa@mail.ru

Above all, the nation's health is determined the health of childbearing-age persons and their ability to reproduce. Despite progress in reducing the depopulation rate, the continuing negative balance of population reproduction requires the development and introduction of new organization forms of preventive health care, reproductive health, with emphasis on perinatal medicine. The main objective of this work was to propose a system for a balanced diet to men preparing to become fathers. Study (in internet survey participated 256 reproductive-age men) showed that the nutritional status of the respondents characterized by inadequate dietary intake of energy. Features of a men food (disadvantage of vitamins E, C and β-carotin, trace elements, zinc, selenium and other antioxidants), have allowed to offer food rations to compensate for their disadvantage in the body in preparation for birth.

Keywords: genesial health of men, a spermatogenesis, food stereotypes, vitamins, trace substances

Среди многочисленных воздействий внешней среды, оказывающих постоянное влияние на организм человека, питание – единственный фактор, который в организме превращается в энергию физиологических функций и структуру тела. Фактически, количественный и качественный состав продуктов питания, предопределяет структурную и физиологическую основу функционирования организма.

Между тем, хорошо известно, что основой для зачатия и рождения здорового ребенка является хорошее здоровье родителей. До последнего времени акцент делался на охрану здоровья женщин, в том числе разработку рационов питания беременной и кормящей женщины. Тем не менее, последние исследования, проведённые у нас в стране и за рубежом, свидетельствуют о необходимости нового подхода к подготовке и зарождению новой жизни. Этот подход заключается в планомерном и постепенном поступлении нутриентов в организм как будущей матери, так и будущего

отца. Формирование и созревание половых клеток у мужчин является сложным и чрезвычайно энергоёмким процессом, крайне чувствительным к нарушениям баланса многих веществ (в том числе витаминов, коферментов, микроэлементов). В литературе встречаются публикации, подтверждающие, что именно недостаток витаминов и микроэлементов (либо нарушение их обмена), являющийся следствием изменений экологии среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни, в значительной степени ответствен за нарушения, происходящие в репродуктивной системе мужчин. Поэтому особенно важным для мужчин, планирующих стать отцами, является строгое соблюдение режима и рационов питания и отказ от вредных привычек как минимум за 12 недель до предполагаемого зачатия [3, 10]. Это объяснимо, ведь если в организм своевременно не поступит достаточное количество подходящего строительного материала, то клетки начнут использовать не подходящие,

но похожие по химическим свойствам вещества. Итогом такой подмены может стать формирование сперматозоидов с ухудшенными свойствами. Поэтому с целью нормализации биохимических, ферментативных, гормональных и иммунологических процессов, играющих основополагающую роль при формировании половых клеток, особое внимание следует обратить на режим и полноценность питания.

Цель работы: разработка рекомендаций по коррекции недостатка потребления витаминов и микроэлементов на основе изучения стереотипов питания мужчин.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2008–2010 гг. в выборку вошли мужчины, которые приняли участие в интернет-опросе (выборка составила 256 человек). Анкета состояла из паспортной и анамнестической частей, а также содержала вопросы, отражающие качественные и количественные особенности питания мужчин (размещена на сайте <https://sites.google.com/site/humngprolga>). Нутриентный состав потребляемых рационов рассчитывали при помощи компьютерной программы, на основании справочника таблиц содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов под редакцией И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна (2005). Продуктовый набор оценивали в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 02.08.2010 г. № 593-н «Об утверждении рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания». Пищевая и биологическая ценность рационов анализировалась по основным показателям, регламентируемым «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel. Сопоставление качественных бинарных признаков в двух сравниваемых группах проводили методами непараметрической статистики с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Исследования проводились при государственной поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых докторов наук, проект МД – 871.2011.7.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст мужчин, включённых в выборку группы, составил $35,13 \pm 4,67$ года. Среднее время проживания в браке – $6,43 \pm 2,89$ года. Большая часть (92,96%) мужчин, принявших участие в интернет-опросе, имели по 1 и более детей.

Нами была проведена оценка ответов на вопросы о частоте употребления в пищу тех или иных продуктов питания. В результате

выявлено, что пищевой статус респондентов характеризуется энергетической неадекватностью фактического питания. Энергетическая ценность рационов за счет жиров в питании превышает норму и составляет 36% от общей энергетической емкости (норма не более 30% от общей калорийности). Количество полиненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6) составило $4,01\% \pm 0,98$ от общей калорийности рациона (при рекомендуемых значениях 6–10%).

Кроме того, пищевые рационы мужчин содержат недостаточное количество витаминов (причем особенно этот дефицит проявляется в отношении таких витаминов, как аскорбиновая кислота и β -каротин) и микроэлементов. В рационах опрошенных мужчин продукты животного и морского происхождения, содержащие цинк, представлены недостаточно, среднее значение потребления составило $7,8 \pm 3,01$ мг/сут. Недостаточность селена также может являться одной из причин мужского бесплодия. Основными пищевыми источниками селена являются морепродукты, мясопродукты, орехи, зерновые и бобовые, выращенные на селеносодержащих почвах (при этом следует подчеркнуть, что почва Республики Татарстан бедна селеном). Практически 2/3 респондентов (64,45%) совсем не употребляют в пищу морепродукты, орехи (39,84%) и бобовые (58,20% соответственно).

Таким образом, выявленные стереотипы питания мужчин могут приводить к недостатку в организме витаминов А, С и бета-каротина, микроэлементов цинка и селена.

На этапе подготовки к зачатию, мужчинам необходимо пересмотреть режим и рацион питания; кроме того, необходимо обдуманно подойти к вопросу планирования детей и выполнить, так называемый подготовительный этап, который можно разделить на ряд отдельных стадий.

Подготовительный этап. Стадия диагностики и (при необходимости) лечения. Хронические заболевания (в том числе заболевания, передающиеся половым путём) у мужчин могут негативно сказаться на зачатии, течении беременности и здоровье будущего ребёнка. При наличии любого хронического заболевания необходимо провести обследование у соответствующего специалиста. Если какое-то заболевание выявлено и проводится антибактериальная терапия, то рекомендуется отложить этап подготовки к зачатию как минимум на 4 месяца для восстановления функциональных возможностей организма. Это связано с тем, что у мужчин лекарственные вещества в зависимости от дозировки, длительности их применения и других факторов могут вы-

звать временную или постоянную потерю способности к оплодотворению вследствие нарушения сперматогенеза, подвижности сперматозоидов, консистенции спермы и т.д. Механизм нарушения сперматогенеза заключен в прямом или косвенном (через торможение гонадотропной функции передней доли гипофиза) влиянии лекарственных веществ. Лекарственные вещества, проходящие через гематотестикулярный барьер в каналцы семенников, накапливаются в семенной жидкости, которая составляет окружающую сперматозоид среду. Из жидкости каналцев лекарственное вещество проникает через оболочку в сперматозоид и может вызвать гибель или повреждение его генетического аппарата. Не исключено также, что метаболиты лекарственных веществ способны накапливаться в каналцах и оказывать отрицательное влияние на половые клетки [5].

Подготовительный этап. Стадия энтеросорбции (очистки организма). Энтеросорбенты оказывают выраженное детоксицирующее действие, способствуют очистке организма, нормализации желудочно-кишечных функций и обладают мягким, но длительным биостимулирующим эффектом. Курс энтеросорбции особенно показан лицам с синдромом интоксикации различного генеза, наличии заболеваний печени, почек, желудочно-кишечных расстройств, дерматозах, аллергических заболеваниях, нарушениях обмена веществ, повышении холестерина крови, при повышенной утомляемости и избыточном весе.

Подготовительный этап. Стадия нормализации массы тела. У мужчин с избыточным весом и признаками ожирения могут возникнуть изменения репродуктивной системы: нарушения половой функции (эректильную дисфункцию и снижение полового влечения), которые в дальнейшем могут привести к бесплодию. Причина заключается в нарушении синтеза и метаболизма тестостерона, который необходим для созревания сперматозоидов. Увеличение количества женских половых гормонов при ожирении ведет не только к снижению уровня тестостерона, но и к умеренному повышению уровня пролактина (который ведет к снижению полового влечения), в связи с чем у таких мужчин резко снижается интенсивность половой жизни, а это, в свою очередь, оказывает негативное действие на сперматогенез. Женские половые гормоны оказывают и прямое действие на яички, подавляя процесс сперматогенеза и приводя к их атрофии [2].

Стадия общего оздоровления (отказ от вредных привычек). В нескольких на-

учных исследованиях были проанализированы показатели спермограммы в группах алкоголь- и никотинозависимых мужчин. Средние значения спермограммы мужчин, употребляющих спиртосодержащие напитки, ежедневно характеризовались сниженным объемом эякулята и относительно высокой долей патологических сперматозоидов [7, 8]. В других исследованиях, проведенных нами, было показано, что наилучшие показатели спермограммы наблюдаются в группе бросивших курить пациентов. В целом это хорошо согласуется с представлениями о токсическом действии табачного дыма на сперматогенез.

Основной этап. Включает в себя формирование рационального сбалансированного питания для обеспечения организма адекватным количеством энергии, а также питательных веществ в требуемом соотношении. Кроме этого учитываются необходимые ограничительные меры в рационе в соответствии с видами нарушений здоровья.

Физиологические потребности в энергии для взрослых мужчин составляют от 2100 до 4200 ккал/сутки [4].

Рекомендуемые продукты и блюда в период подготовки к зачатию: хлеб ржаной, с отрубями, хлебцы, несдобное печенье. Супы, на некрепком мясном и рыбном бульонах. Блюда из мяса, птицы, рыбы. Гарниры преимущественно из овощей и круп (обязательно включать в рацион красную фасоль и другие бобовые). Овощи в свежем виде (предпочтительно включать в ежедневный рацион томаты, сельдерей, петрушку, листья салата). Яйца как самостоятельное блюдо, либо в составе других блюд, омлетов (2–3 шт. в неделю). Молочные продукты (в натуральном виде и в составе блюд, нежирный творог, неострые сорта сыра). Фрукты и ягоды не менее 400 г в день (рекомендовано включать в ежедневный рацион: бананы, яблоки). Чай с лимоном, фруктовые, ягодные, овощные соки, компоты, отвар шиповника. Мёд и орехи («бразильский», «кедровый», «кэшью» и др.). Растительное масло для приготовления пищи и в готовые блюда (салаты). Масло сливочное (добавлять в блюда). Рекомендуется ограничить острые блюда и приправы, крепкий чай, кофе. Режим питания дробный, 5–6 раз в день.

Нами на основании среднесуточного продуктового набора, рекомендуемого специалистами Института питания РАМН, разработано примерное семидневное меню для мужчин с энерготратами от 3000 до 3300 ккал/сут (таблица).

Примерное семидневное меню для мужчин

Дни недели	Завтрак	Обед	Полдник	Ужин
Понедельник	Манная каша (на молоке) – 200 г; масло сливоч. – 20 г; сыр голланд. 30 г; вареная колбаса – 40 г; хлеб – 30 г; чай зеленый – 150 мл	Гречневый суп – 250 мл; вырезка – 100 г; овощное рагу – 250 г; котлеты – 120 г; салат «Мимоза» – 100 г; сок персиковый-200 мл	Молоко 3,2%, 150 мл; печенье – 100 г; вишня – 150 г	Творог – 150 г; Сметана 20% – 50 г; хлеб – 50 г; банан – 120 г; мед – 50 г; компот с яблоками, смородиной – 150 мл
Вторник	Творог нежирный со сметаной – 250 г; орехи (бразильский, кешью) – 50 г	Суп из красной фасоли (гороховый) – 250 мл; греч. каша – 200 г; отбивная свиная – 90 г; салат (огурцы, помидоры, с подсолнечным маслом) – 100 г; хлеб – 50 г; сок вишневый – 200 г.	Пломбир – 130 г; фрукты – 180 г	Макароны – 250 г; морепродукты – 120 г; соус сливочный – 20 г; хлеб – 50 г
Среда	Омлет с помидорами и зеленью – 200 г; сыр – 70 г; ветчина – 90 г; хлеб – 40 г; чай с лимоном – 150 мл	Рассольник – 200 мл; макароны – 100 г; котлеты из говядины – 70 г; салат (капуста, морковь) – 150 г; хлеб с отрубями – 30 г; сок морковный – 200 мл	Сливки ванильные – 100 г, фрукты – 180 г	Кукурузная каша на молоке – 250 г; масло слив. – 20 г; Колбаса вареная «молочная» – 50 г; хлеб 20 г; чай с молоком – 150 г
Четверг	Пшеничная каша с клубникой – 200 г; сыр – 20 г; масло слив. – 20 г; чай с молоком – 100 мл	Суп лапша – 200 мл; курица – 120 г; перец фаршированный мясом и рисом – 250 г; хлеб – 60 г; салат (морковь, чеснок, сметана) – 100 г; яблочный сок – 200 мл	Печенье – 100 г; молоко 3,2% – 150 г; виноград – 100 г.	Картофельное пюре с зеленью – 200 г; горбуша запеченная в сметане – 150 г; чай – 150 г
Пятница	Рисовая каша на молоке с тыквой – 250 г; сыр «Российский» – 20 г; масло – 20 г; хлеб – 20 г; чай с сухофруктами – 100 мл	Борщ – 200 мл; вырезка – 100 г; сметана 20% – 30 г; кабачки фаршированные с мясом и рисом – 200 г; хлеб – 50 г; сок яблочный 200 мл	Сливки ванильные – 100 г, фрукты – 80 г.	Овощное рагу – 150 г; карп тушеный – 150 г; хлеб – 20 г; чай зеленый – 150 г
Суббота	Творог нежирный со сметаной – 250 г; орехи (бразильский, кешью) – 50 г	Солянка «домашняя» – 200 мл; картофель отварной с зеленью – 200 г; курица тушеная – 150 г; хлеб – 55 г; сок – 200 г; крыжовник – 100 г	Печенье – 100 г; фрукты – 150 г.	Овсяная каша (на молоке) с клубникой – 200 г; карп тушеный – 20 г; сыр – 20 г; хлеб пшен. – 30 г; чай с лимоном – 150 мл
Воскресенье	Гречневая каша на молоке – 200 г; 1 вареное яйцо, сыр – 40 г; масло слив. – 30 г; хлеб – 40 г; отвар шиповника – 200 мл	Грибной суп – 250 мл, баклажаны тушеные (200 г), с мясом – 150 г; салат из свежих овощей – 100 г; хлеб – 20 г; морс – 200 мл	Пломбир – 130 г; фрукты – 120 г.	Фасоль стручков – 200 г; котлеты «домашние» – 120 г; хлеб – 50 г; сок морковный – 150 мл
Поздний ужин (по выбору):				
Кефир нежирный – 200 мл Паста ацидофильная 4% – 50 г		Ряженка 6% – 150 мл Йогурт 3,2% – 100 г		

Выводы

1. Питание мужчин не отвечает современным принципам здорового образа жизни. Выявленные стереотипы питания могут приводить к недостатку в организме витаминов С и бета-каротина, микроэлементов цинка и селена. Данное обстоятельство может объяснять ухудшение качества спермы

обследованных пациентов во всех случаях длительного нерационального питания, предшествующих развитию бесплодия и обращению за медицинской помощью.

2. Охрана репродуктивного здоровья мужчин требует усиления внимания и дальнейшей дифференциации подходов к вопросам питания и здорового образа жизни.

Список литературы

1. Амброзевич Е.Г. Особенности европейского и восточного подходов к ингредиентам для продуктов здорового питания // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2005. – №1. – С. 30–31.
2. Калинин С.Ю. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с ожирением и возможности их коррекции. – Режим доступа: <http://www.androlog.tv/Lechenie-besplodiya/Ozhirenie-i-besplodie>.
3. Кукес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. – М.: Палея, 2001. – 489 с.
4. Методические рекомендации МР 2.3.1. 1915–04 Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ (утверждены 02 июля 2004 года). – М., 2004.
5. Неробеев В.Д. Стандарты диагностики и контроль токсичности лекарственных средств на репродуктивную функцию мужских половых желез // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 17. – С. 22–24.
6. Онищенко Г.Г., Тутельян В.А. Актуальные задачи и приоритетные направления государственной политики в области здорового питания населения России / Законодательное обеспечение государственной политики в области здорового питания граждан Российской Федерации на период до 2020 г.: аналитический вестник. – М., 2008. – №10. – С. 89–99.
7. Радченко О.Р. Алиментарные и поведенческие стереотипы у мужчин с нарушением сперматогенеза // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 276–280.

8. Радченко О.Р. Влияние образа жизни мужчин, состоящих в бесплодном браке на показатели эякулята // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 94–97.

9. Фатеева Е.М. Важность алиментарного фактора в прекоцепционный период для вынашивания здорового поколения // Питание и здоровье: материалы X Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов. – М., 2008 – С. 113.

10. Цуркан С.В., Вдовенко С.А. Догестационная подготовка супружеской пары как общепопуляционная программа первичной профилактики пренатальной патологии в Самарской области // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – С. 9–14.

Рецензенты:

Алмас А.И., д.м.н., профессор, зам. руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан, г. Казань;

Чураков А.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены, экологии человека, военной гигиены ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Ижевск;

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 17.10.2011.

УДК 611.3.018.025:612.017.1

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ**Рева И.В., Усов В.В., Ломакин А.В., Ковалёва И.В., Григорян Л.А., Нишикура К.,
Аджиока Т., Ямамото Т., Рева Г.В.***ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: vgmu.ru;**Медицинский факультет университета Ниигата, Ниигата, Япония, e-mail: avers@yandex.ru*

Гистологическими и иммуногистохимическими методами на выявление иммуноцитов маркерами CD4, CD8, CD 68, CD 163, CD204 изучены клетки иммунофагоцитарного звена в слизистой оболочке стенки желудка у детей в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет. Рассмотрена роль клеток иммунофагоцитарного звена слизистой оболочки желудка в патогенезе вторичной гипоплазии. Установлено, что у детей с вторичной гипоплазией в слизистой оболочке желудка в 95 % иммуногистохимическими маркерами выявлено присутствие HbP и установлено изменение соотношений иммуноцитов клеточного и гуморального звена в зависимости от клинических проявлений и стадии заболевания. Полученные данные способствуют раскрытию механизмов альтерации и репаративной регенерации при вторичной гипоплазии у детей до 3-х лет, могут служить моделью для разработки алгоритма иммуномодулированного ответа при применении лечебных препаратов, а также для мониторинга морфологического анализа состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей при различных патологических процессах, сопровождающихся мальабсорбцией и гипоплазией.

Ключевые слова: слизистая оболочка, локальный иммунный гомеостаз, иммунофагоциты, эпителиальный барьер

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC LOCAL IMMUNOLOGY HOMEOSTASIS MUCOSAL LAYER IN GASTROINTESTINAL TRACT**Reva I.V., Usov V.V., Lomakin A.V., Kovaleva I.V., Grigoryan L.A., Nishikura K.,
Adgioka T., Yamamoto T., Reva G.V.***Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: vgmu.ru;**Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease Control and international Medical
and Dental Sciences, e-mail: avers@yandex.ru*

We are study immunocytes CD4, CD8, CD 68, CD 163, CD204 immunohistochemical methods in gastrointestinal of children with age from 5 month to 3 years old. It was examine the role of cells in immunophagocytes pul of gaster mucosa in pathogenesis 2-nd hypolactase. It was determined 95% case HbP infection in tunica mucosa in children with 2-nd hypolactase and it was reveald changes correlation immunocytes of cells and humoral immunity dependent on clinical display and stages of disease. Acknowledge results promote uncover mechanisms alteration and reparative regeneration in children to 3 years old with 2-nd, may be model for elaborate algoritm immunomodulation answered in treatment, and for monitoring morphological analysis mucosal of gastrointestinal tract of children with difference pathological processesix, accompany malabsorbtion and hypolactase.

Keywords: mucosal layer, local immunity homeostasis, epithelial barrier, immunophagocytes

Педиатрам в своей практике приходится встречаться с так называемой вторичной и транзиторной лактазной недостаточностью, развивающейся на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта и сопутствующей внекишечной патологии, что делает проблему современной диагностики сопутствующей ферментопатии у детей первых лет жизни весьма актуальной [5, 17].

Анализ работ, посвященных лактазной недостаточности у детей, показывает наличие многочисленных данных о состоянии слизистой оболочки тонкой кишки, при этом отсутствуют сведения о барьерных свойствах и локальном иммунном гомеостазе эпителиальной пластинки в других отделах ЖКТ [2, 7]. Имеющиеся данные о развитии гипоплазии при удалении пилорического отдела желудка ставят на повестку дня вопрос о роли изменений слизистой оболочки

желудка в этой патологии. Не изучено состояние слизистой оболочки желудка при различных патогенетических вариантах лактазной недостаточности у детей грудного возраста [10]. Отсутствуют сведения о влиянии функционального состояния слизистой желудка на характер течения болезни, на выбор адекватной терапии. Поэтому до настоящего времени остается ряд нерешенных и спорных вопросов как в диагностике, лечении, так и в разработке профилактических мероприятий гипоплазии у детей. Гистологические данные по структуре слизистой оболочки новорожденных и у детей в возрасте от 9 месяцев до 3-х лет жизни в доступной литературе практически отсутствуют, что не позволяет составить целостную патогенетическую концепцию заболеваний, сопровождающихся вторичной гипоплазией [6, 9].

Цель исследования: изучить роль иммунофагоцитарного звена слизистой оболочки желудка в патогенетических аспектах развития вторичной лактазной недостаточности.

Задачи. Дать гистологическую характеристику слизистой оболочки желудка детей в возрасте с 5 месяцев до 3-х лет постнатального онтогенеза; провести мониторинг клеток иммунофагоцитарного звена в слизистой оболочке желудка детей в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет постнатального онтогенеза в различные стадии клинических проявлений вторичной гиполактазии; установить значение иммунофагоцитарного звена в патогенезе вторичной гиполактазии.

Материалы и методы исследования

Материал для исследования получен на базе ККЦ СВМП (материнства и детства) г. Владивостока в течение 2008–2011 гг.

Обследовано 63 ребенка в возрасте от 4 до 18 месяцев с дефицитом массы тела от 10 до 30%. Проведенный анализ анамнестических (наличие персистирующей кислой диареи), лабораторных данных (положительная реакция Бенедикта, стеаторея смешанного типа, амилорея) позволил выявить вторичную лактазную недостаточность.

Всем пациентам в периоде выраженных клинических проявлений проведена эзофагогастростомия с гастробиопсией с учётом рекомендаций Bishop P.R., Nowicki M.J., May W.L. (2002) [3, 4, 12]. Кроме этого, 25 из 63 пациентов с плохими прибавками в весе в динамике, анемией проведено повторное исследование с интервалом от 6 до 12 мес. Для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта использовались фиброволоконные аппараты фирмы Pentax марки FG24V и FG29V с торцевым расположением оптики, фарцепты с чашечкообразными браншами стандартного типа KW-2415S и KW-1815S для щипцовой биопсии. Для осмотра тонкой кишки ниже связки Трейца пользовались стандартным педиатрическим эзофагогастростомоскопом с диаметром рабочей части 7,8 мм. Методика позволяет последовательно в течение одной процедуры осмотреть пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку и проксимальные отделы тощей кишки (уровень связки Трейца) и провести прицельную биопсию.

Всем обследуемым производили забор пристеночной слизи с помощью эндоскопа с щёточной насадкой «Pentax» из различных отделов желудка для установления морфологической картины I звена локального иммунного барьера слизистой оболочки. Из полученного материала готовили мазки.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка, тонкой кишки с биопсией слизистой оболочки выполнено 63 детям. Анализ полученных данных проводили при помощи специализированной программы Medical Vision.

Биоптаты были взяты из кардиального, антрального и фундального отделов желудка согласно Сиднейской системе в соответствии с золотым стандартом ВОЗ. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями морфологического раздела Сиднейской классификации, до-

полнений международной классификации гастрита и визуально-аналоговой шкалы с эталонами полуколичественной оценки морфологических изменений [6, 7]. Всего от 63-х детей было получено и проанализировано 158 мазков пристеночной слизи и 174 биоптата различных отделов слизистой оболочки желудка. Биоптаты слизистой оболочки желудка заливали в парафин по стандартной методике для иммуногистохимических исследований с использованием автоматизированных систем для получения серийных срезов на базе патоморфологической лаборатории университета Ниигата.

Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином классическим способом для получения общей морфологической картины, а также с применением автоматизированных систем для иммуногистохимических методов с применением моноклональных антител. Использованы современные высокочувствительные иммуногистохимические методы EPOS и En Vision. С помощью иммунной гистохимии выявлены различные фенотипы клеток моноцитарного пула по дифферону CKK, а также тучные клетки в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки. Выявляли CD4, CD8, CD68, CD163, CD204, маркерами фирмы DAKO для иллюстрации и последующего сравнительного анализа динамики их количества в разные периоды заболевания. Получена характеристика участия иммуноцитов в механизмах перестройки соединительно-тканых структур собственной и эпителиальной пластинок слизистой в физиологической и репаративной регенерации стенки желудка.

Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, несмотря на различную локализацию антигена в клеточных структурах: мембраны, лизосомы, ядра, комплекс Гольджи.

Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором, и создании условий водяной бани в течение 1 часа. Часть препаратов обработана с помощью микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект, в течение получаса. Для демаскировки антигенов применяли 10 ммоль/л цитратный буфер, pH 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S 1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Использовали антитела в разведении 1:50 и 1:100. Окрашивание коричневого цвета свидетельствовало о положительной реакции.

Подсчёт клеток производили в 100 полях зрения в 160 срезах. При этом определяли общее количество иммуноцитов в поле зрения и анализировали степень их окрашивания.

Фон и неспецифическое окрашивание исключали, строго соблюдая условия и алгоритм протокола методики – температуру, pH, время. Для блокирования неспецифического окрашивания срезы в течение 20 минут инкубировали с неиммунной сывороткой, а уже затем инкубировали с первичными антителами. Для контроля и исключения артефактов при выполнении исследований часть препаратов обрабатывали дважды только неиммунной сывороткой.

В препаратах желудка измерялась относительная толщина эпителиальной пластинки, о состоянии слизистой оболочки судили по величине, количеству и глубине желёз в различных отделах стенки желудка. Кроме того, подсчитывали интразитальные лимфоциты (в пересчёте на 1000 ядер), а также плот-

ность клеточного инфильтрата собственного слоя слизистой оболочки на 1 мм² и процентное соотношение клеточного состава.

Анализ мазков проводили с помощью фазово-контрастной микроскопии при иммерсионном увеличении $\times 1000$, изучение срезов выполнено на микроскопе Olympus Bx72 с цифровой фотокамерой и фирменным компьютерным программным обеспечением.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 63 больных в периоде выраженных клинических проявлений лактазной недостаточности установлено нарушение структуры слизистой оболочки желудка. Визуально она была рыхлой и отечной. Очаговая гиперемия в области антрального отдела наблюдалась у 41 пациента, что согласуется с наблюдениями развивающейся гиполактазии у больных с удалённым пилорическим отделом желудка и свидетельствует о неизвестной патогенетической роли этой части желудка в развитии гиполактазии [14]. Наличие папулезных элементов зарегистрировано у 4-х больных. Заброс желчи в желудок обнаружен в 5 случаях.

Повышенную кислотообразующую функцию желудка на фоне кислой диареи имели 10 больных, у остальных детей эта функция была сохранена.

На фоне клинической ремиссии и нормализации стула при фиброгастродуоденоскопии визуально изменения слизистой оболочки желудка сохранялись у 18 детей. Реактивная гастропатия, сопровождавшаяся отеком с гиперемией по вершинам складок, отмечалась у 14 пациентов. Папулезная гастропатия зарегистрирована у 16 пациентов. При динамическом наблюдении в период полной ремиссии клинических проявлений лактазной недостаточности изменения слизистой оболочки желудка практически полностью купировались и сохранялись лишь в 2 случаях. Эти изменения имели характер поверхностной (эритематозной) гастропатии. При первичном обследовании у 63 больных с гиполактазией визуальные изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде отека и гиперемии наблюдали у 47 детей. Симптом «манной крупы», усилившийся в дистальном направлении, определялся у 13 пациентов. Визуально определяемые изменения слизистой оболочки тонкой кишки у детей с лактазной недостаточностью полностью купировались при исчезновении клинических проявлений заболевания.

Сверху слой эпителиоцитов покрыт толстым слоем слизи, в состав которой, помимо муцинов, входят антибактериальные неспецифические защитные факторы (ли-

зоцим, лактоферрин, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента и др.), а также иммуноглобулины классов IgA, IgM и IgG [13]. Слизь и ее компоненты образуются за счет секрета мелких желез, расположенных в подслизистой оболочке, а также работы одноклеточных желез эпителия – бокаловидных клеток. Важным фактором неспецифической резистентности слизистой оболочки является мукоцилиарный клиренс, связанный с работой ресничек эпителиоцитов. Нарушения мукоцилиарного клиренса, обусловленные генетическими дефектами, воздействием вирусов или бактериальных токсинов, сами по себе могут стать важным патогенетическим фактором (синдром Картагенера) [11]. Неспецифические реакции связаны не только с гуморальными, но и с клеточными факторами. Нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровеносного русла, способны проходить между эпителиоцитами, выходить на поверхность слизистой оболочки и уничтожать микроорганизмы путем фагоцитоза, за счет секреторной дегрануляции, продукции активных форм кислорода и оксида азота (NO) [15]. Подробного исчерпывающего анализа состояния мукоцилиарного барьера слизистой оболочки с изучением клеточных элементов и их соотношений на поверхности эпителиального пласта, определения эффекторных клеток, в доступной литературе мы не встретили.

Мазки, полученные нами из пристеночной слизи желудка больных детей, изученные с помощью фазово-контрастной микроскопии, содержали дендритные клетки, лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и слущенные каёмчатые эпителиальные клетки.

Выявленные нейтрофилы имели ядра, состоящие из 3-х и более сегментов. В цитоплазме и на клеточной поверхности идентифицировались везикулы. Из анализа результатов следует важный вывод. Изменение внутренней среды организма, наблюдающееся при вторичной гиполактазии у детей, фиксируется системой фагоцитоза. Являясь мощными эффекторами, фагоциты превращаются в регуляторы трансформации всех реакций крови, соединительной ткани и эпителиальных пластов. Особенно показательны в таких реакциях нейтрофилы. Обмениваясь в циркуляции каждые 5 ч, покидая сосуды в случае изменений местного иммунитета, они как бы фотографируют сдвиги, которые происходят в течение этого периода, являясь своеобразным зеркалом гомеостаза. Мы считаем, что необходимо разработать индикаторные тесты, основан-

ные на высокой реактивности полинуклеаров, чтобы использовать их в клинике, так как по информативности они нередко превосходят другие гематологические показатели. Также в пристеночной слизи нами выявлены лимфоциты (рис. 3 а, б, в), размерами до 10 мкм. Гистологическая картина данных клеток

Макрофаги (см. рис. 1) имели размеры до 20×25 мкм, большое количество фагосом в цитоплазме и чётко идентифицирующееся ядро, расположенное центрально. Поверхность макрофагов характеризовалась многочисленными инвагинациями, глубиной до 2-х мкм, что свидетельствует о контактных взаимодействиях между клетками этой

группы, а также о процессах деления. Выявленные нами лимфоидные клетки могут относиться к самостоятельному и самовоспроизводящемуся пулу интраэпителиальных лимфоцитов, заселяющих эпителиальную пластинку слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта до рождения, пролиферативно не зависящих от СКК – стволовых клеток крови, ответственных за лимфопоз и противодействующих микробной контаминации. Полученные с помощью фазово-контрастной диагностики данные позволили внести дополнения в имеющиеся современные представления о первом звене местного иммунного гомеостаза слизистой оболочки – мукоцилиарном.

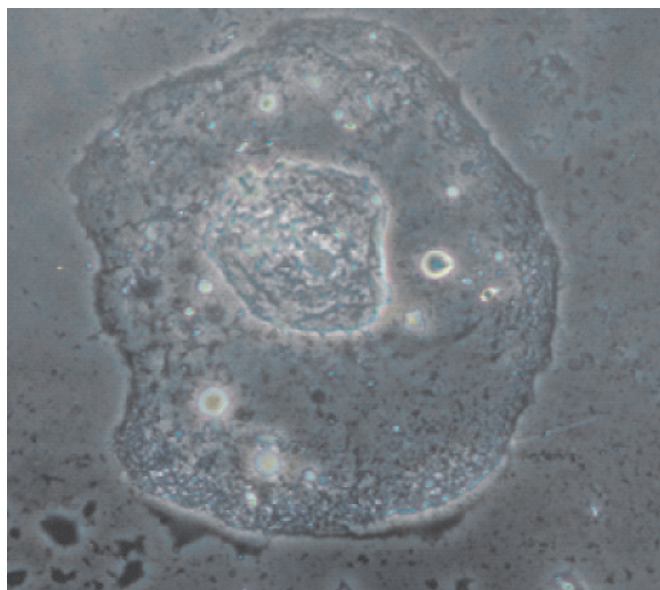


Рис. 1. Макрофаг пристеночной слизи ребёнка 1 года 2 месяцев. Фазово-контрастная микроскопия. Микрофото. Ув.х 400

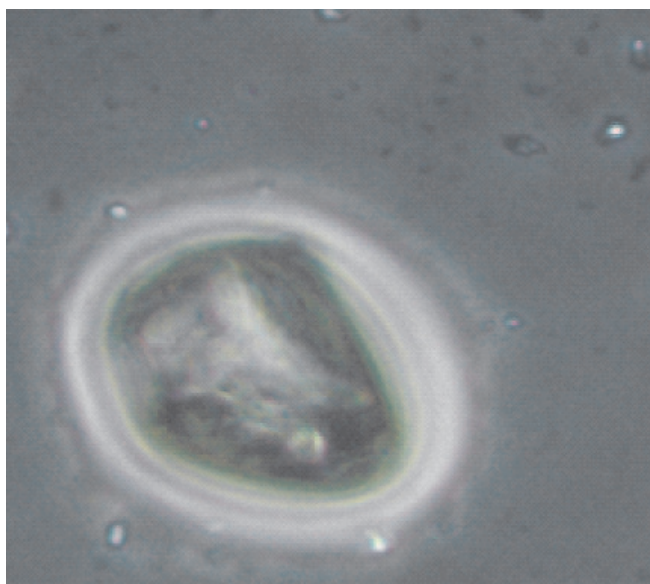
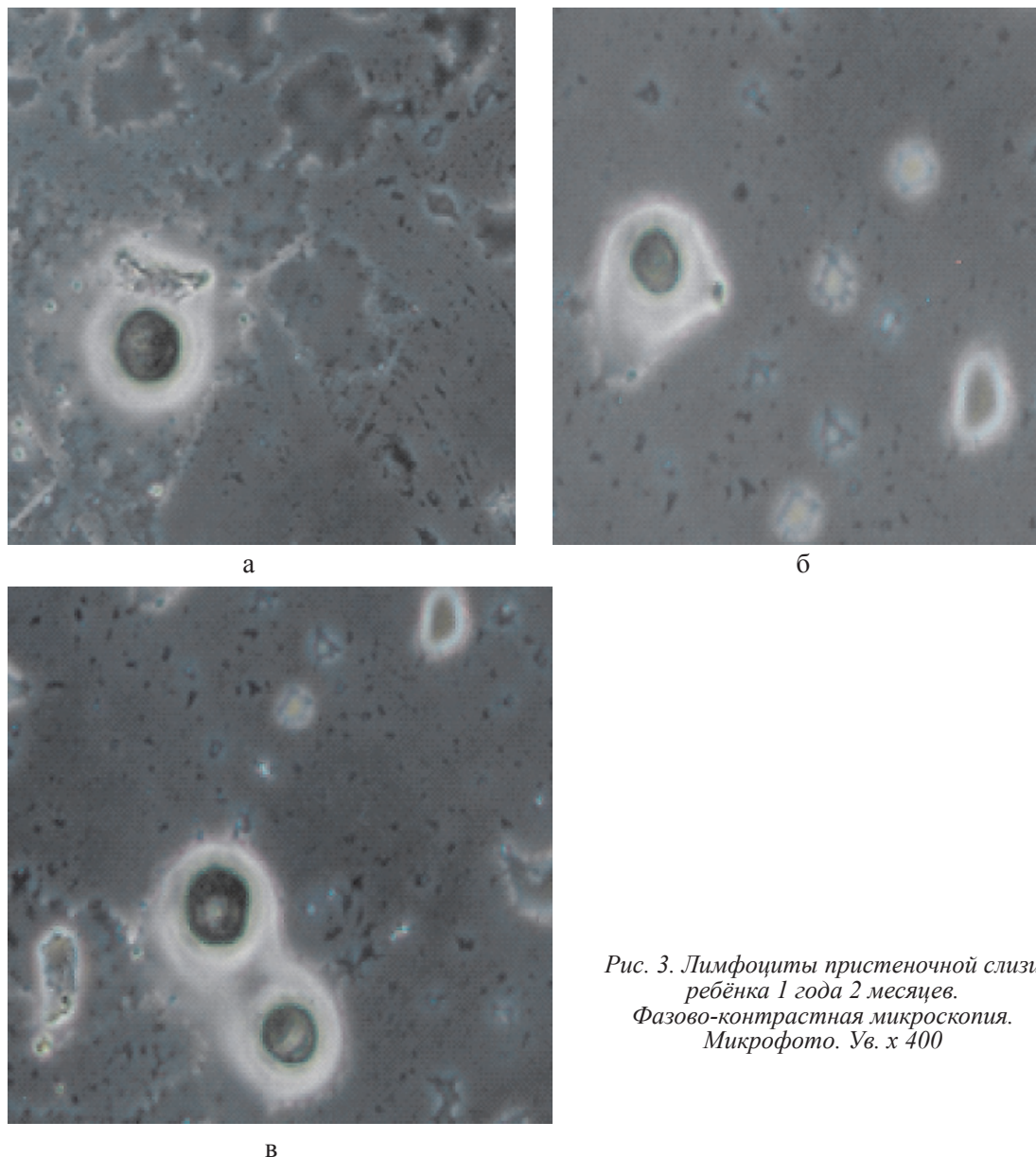


Рис. 2. Нейтрофил пристеночной слизи ребёнка 1 года 7 месяцев. Фазово-контрастная микроскопия. Микрофото. Ув.х 400



*Рис. 3. Лимфоциты пристеночной слизи ребёнка 1 года 2 месяцев.
Фазово-контрастная микроскопия.
Микрофото. Ув. х 400*

Дендритные клетки (рис. 4) достигали размеров 20×40 мкм, на поверхности имели выросты в количестве 5–7, ядро овальной формы с конденсированным гетерохроматином и многочисленные везикулы в цитоплазме. Наличие дендритных клеток в пристеночной слизи свидетельствует о том, что антигенпредставление происходит не на уровне внутриэпителиального барьера, а на его поверхности, в зоне действия первого звена иммунной защиты. В свете полученных данных возникает вопрос о дальнейшей миграции данных клеток и развитии последующих реакций иммунного ответа.

Известно, что в пределах эпителиального пласта и непосредственно под ним имеются как минимум две популяции клеток,

способные к презентации АГ. К их числу относятся АПК, лежащие у базальной мембраны (их аналогом в коже являются клетки Лангерганса), и клетки, осуществляющие транспорт неизмененного или процессированного АГ с поверхности эпителиального пласта (их аналогом в кишечнике являются так называемые М-клетки). По нашему мнению, к этой группе антигенпрезентирующих клеток следует отнести идентифицированные нами отростчатые клетки.

Особенно важным, на наш взгляд, является наличие в пристеночной слизи желудка слущенных конусовидных эпителиальных клеток, имеющих хорошо идентифицирующуюся выраженную складчатую поверхность в виде гофре, что позволяет причислить их к каёмчатому эпителию (рис. 5).

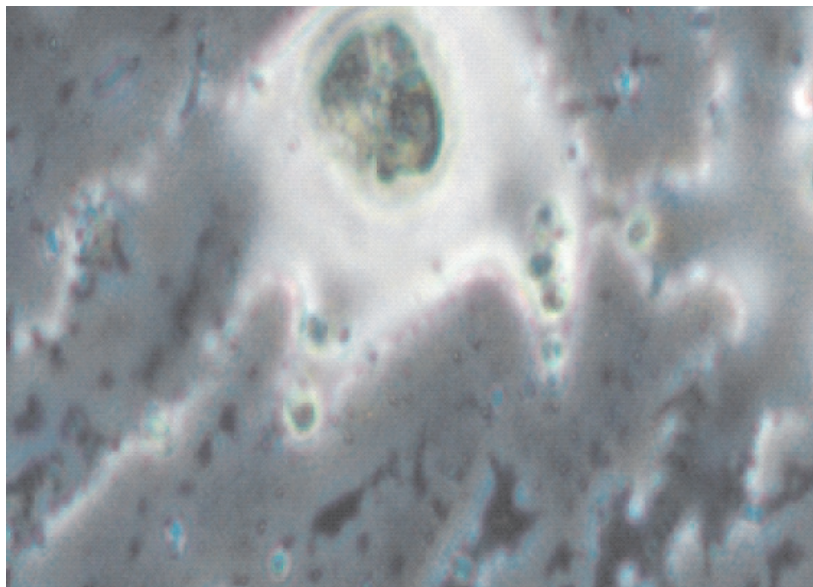


Рис. 4. Дендритная клетка пристеночной слизи ребёнка 1 года 2 месяцев. Фазово-контрастная микроскопия. Микрофото. Ув. x 800

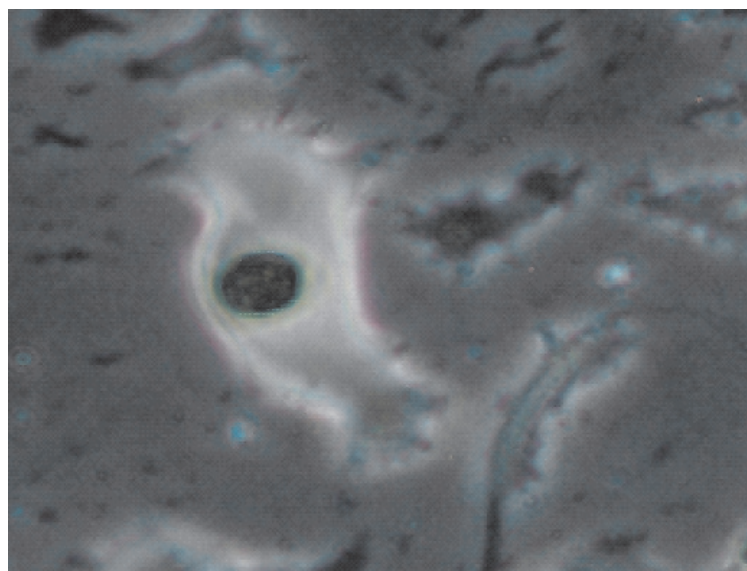


Рис. 5. Эпителиоцит пристеночной слизи ребёнка 1 года 2 месяцев. Фазово-контрастная микроскопия. Микрофото. Ув. x 800

Размеры клеток достигают 15 мкм в высоту и 4 мкм в основании. Апикальная часть расширена, может достигать до 6 мкм. Основание эпителиальных клеток имело закруглённую форму, характеризовалось содержанием многочисленных гранул, идентифицирующихся ниже центрально расположенного ядра. Возможно, что данная группа клеток участвует в процессе ферментации содержимого желудка, последующем всасывании гидролизатов и их транспортировке к базальной мембране. Отсутствие признаков процессов апоптоза (кариопикноза, фрагментации ядра, блеббинга) позволяет

предположить, что слущенные клетки не являются результатом физиологической регенерации эпителиального пласта, а десквамация этой группы эпителиоцитов происходит в результате альтеративных процессов. По нашему мнению, одной из причин десквамации эпителия может являться их участие в иммунных реакциях. Вероятно, способностью презентировать АГ обладают и обычные реснитчатые эпителиоциты, которые не являются профессиональными АПК, но под действием иммуномедиаторов (главным образом IFN-у) могут приобретать такую способность.

Известно, что дочерний эпителий, замещающий отслоившийся в результате десквамации, не полностью дифференцирован. В нем очень мало или почти нет мукоиды, поэтому он становится легкоуязвимым для соляной кислоты и пепсина, что препятствует полноценному функционированию и в дальнейшем заживлению дефекта.

Следует подчеркнуть, что эпителиоциты в настоящее время рассматриваются не только как барьерные, но и как иммунокомпетентные клетки. Известно, что в отсутствие повреждающих и стимулирующих воздействий эпителиоциты выполняют барьерную и секреторную функции и, как будто, ничем не напоминают иммунокомпетентные клетки. Но, тем не менее, уже в состоянии покоя они несут на своей поверхности рецепторы для цитокинов: ИФН, ИЛ 4, 17 и др., что является предпосылкой для вовлечения их в иммунные процессы. В условиях повреждения эпителиального барьера, воздействия микробов или их продуктов происходит активация эпителиальных клеток. Фактически активация происходит постоянно из-за присутствия на слизистых различных представителей мира микробов. При этом эпителиоциты приобретают свойства иммунокомпетентных клеток: начинают сами выделять цитокины, например, ИЛ 1, 6, ФНО, ИФН-гамма, по спектру, похожему на цитокины макрофагов и потому определяющие характер воспаления и участие эпителиоцитов в представлении антигенов лимфоидным клеткам. Также эпителиоциты выделяют гемопоэтины: ростовые факторы для нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, ИЛ 7, действующие и на сами эпителиальные клетки, а не только на гемопоэз. Установлена также выработка эпителиальными клетками ИЛ 12, 15, 16, 17, 18, секреция ими хемокинов, ответственных за привлечение в слизистые циркулирующих Т-лимфоцитов и других клеток [18, 19].

Состояние эпителия определяет качество иммунного местного ответа, характер и течение воспалительного процесса в слизистой при контакте с микроорганизмами. Но состояние эпителия определяется не только индукторами и ингибиторами пролиферации и их дифференцировки, но зависит и от скрытых инфекций, вызванных облигатными патогенами, от тех методов и лекарств, которые были использованы для их лечения. Поэтому особое внимание при диарее у детей на фоне вторичной гиполактазии должно быть уделено хеликобактерной инфекции [16].

В норме неподвижные эпителиоциты могут обратимо приобретать комплекс

признаков, характерный для активно и направленнодвигающихся клеток под воздействием клеточных факторов – цитокинов. Одним из них является «рассеивающий фактор» – SF, он же фактор роста гепатоцитов HGF. Рассеивающий фактор (SF) – это белок, секретируемый фибробластами, который вызывает разделение и рассеивание эпителиальных клеток. Под его воздействием разрушаются межклеточные контакты в эпителиальном пласте, эпителиоциты поляризуются и приобретают способность направленно двигаться.

Таким образом, пристеночная слизь в различных отделах желудка является составляющей не только гуморального иммунного ответа, но и клеточного. Мы считаем, что обнаруженные в пристеночной слизи различных отделов желудка свободные эпителиоциты являются следствием реакции эпителиального пласта на *H. pylori*.

Методом иммунной гистохимии в 95 % биоптатов было установлено наличие *H. pylori* (рис. 6). При этом наблюдалось отсутствие контаминации микроорганизмов в эпителиоциты и в собственную пластинку слизистой оболочки, как это происходит в случае ЯБЖ у взрослых пациентов.

Нами отмечено, что микроорганизмы идентифицировались вблизи клеточной поверхности эпителиоцитов и в просвете желёз. Известно, что липополисахариды наружной мембраны *H. pylori* обладают свойством взаимодействовать с ламинином базальной мембраны эпителия желудка. Это разрывает его связь с интегрином, вследствие чего нарушается целостность эпителиального покрова – эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и сливаются с образованием микродефектов на поверхности слизистой оболочки. Однако прямого действия *H. pylori* на эпителий недостаточно для его разрушения и образования дефекта.

Основные отклонения при инфекции НвР обнаруживаются в Т-клеточном звене иммунной системы. В инфильтрате слизистой оболочки желудка выявляется большее число Т-хелперов, чем у здоровых лиц и больных гастритом А и С. НвР-инвазия характеризуется гиперреактивностью ТН1-лимфоцитов, а активностью ТН2-клеток практически не изменяется. Доказано, что НвР взаимодействует с молекулами МНС на поверхности эпителиоцитов, запуская процесс апоптоза.

Увеличение интенсивности апоптотической гибели клеток у взрослых пациентов приводит к развитию хронического поражения ЖКТ (гастрит, язва); может обуславливать метаплазию эпителия и инициировать опу-

холевый процесс. У наблюдаемых нами пациентов грудного и младенческого возраста процессы пролиферации настолько высоки, что вероятность формирования язв могла бы быть исключена, но, тем не менее, они имеются. Это является следствием того, что под влиянием НвР увеличивается синтез ФНО-а,

который угнетает клеточное деление, замедляет процессы регенерации тканей. Наряду с другими факторами наиболее существенное значение в стимуляции биосинтеза цитокинов макрофагами имеют продукты жизнедеятельности НвР. Доказано, что изменения местного иммунитета обратимы.

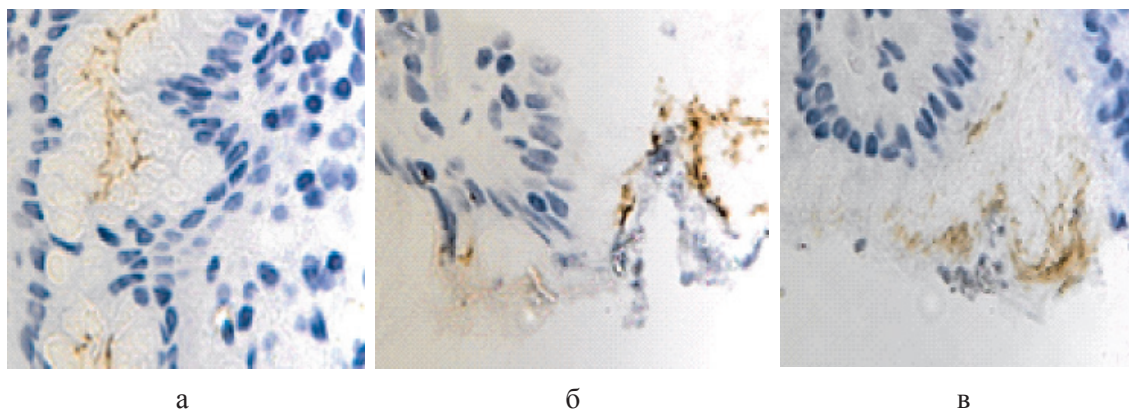


Рис. 6. Стенка желудка. НвР обсеменение. Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x800

Анализ срезов, полученных из биоптатов СОЖ, даёт дополнительное подтверждение альтеративных и репаративных процессов в слизистой оболочке, а также и изменений иммунного гомеостаза.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка признаки воспалительной реакции обнаружены у всех больных. Изучение гастробиоптатов показало, что в 7 случаях лактазной недостаточности вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки желудка характеризовалось развитием эозинофильного гастрита, сопровождающегося отеком и массивной эозинофильной инфильтрацией, особенно собственной пластинки, лимфангиоэктазиями. В период клинического улучшения болезни на фоне элиминационной диеты данные изменения купировались только у 1 ребенка. У 4 детей признаки эозинофильного гастрита сохранялись через 6 месяцев после купирования кислотной диареи и нормализации копрограммы. Течение заболевания у данной категории больных характеризовалось рецидивирующим болевым синдромом, наличием эритематозных высыпаний на коже, плохими прибавками в массе тела. Неатрофический гастрит зарегистрировали у 2 больных, он характеризовался сочетанием лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с формированием лимфатических фолликулов и хеликобактерной обсемененностью.

Кроме этого, определялись изменения, характерные для первичного ответа на хеликобактериальную инфекцию – инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Под влиянием метаболитов реактивного кислорода и миелопероксидазы активированных лейкоцитов развиваются тяжелые деструктивные изменения эпителия и повреждаются эндотелии мелких сосудов, что нарушает микроциркуляцию и трофику стенки желудка.

Таким образом можно представить себе связь между *H. pylori* и гастральной дисфункцией [15]. При любом повреждении слизистой оболочки усиливается пролиферация эпителия. Нами установлено, что наличие *H. pylori* в острый период болезни у детей сопровождается повышенной пролиферативной активностью эпителиоцитов. При окрашивании гематоксилин-эозином это характеризуется выраженной базофилией и ростом ядерно-цитоплазматических отношений, что соответствует росту регенераторного потенциала. В зонах повреждения эпителиоцитов резко увеличивается количество делящихся клеток (рис. 7).

Наивысшая активность пролиферативных процессов регистрируется в дне желудочных желёз.

Методом определения белка гена Ki67, отражающем степень пролиферативной активности, было дополнительно подтверждено увеличение синтеза белка гена Ki67 в остром периоде заболевания и восстановление данных показателей при выздоровлении (рис. 8).

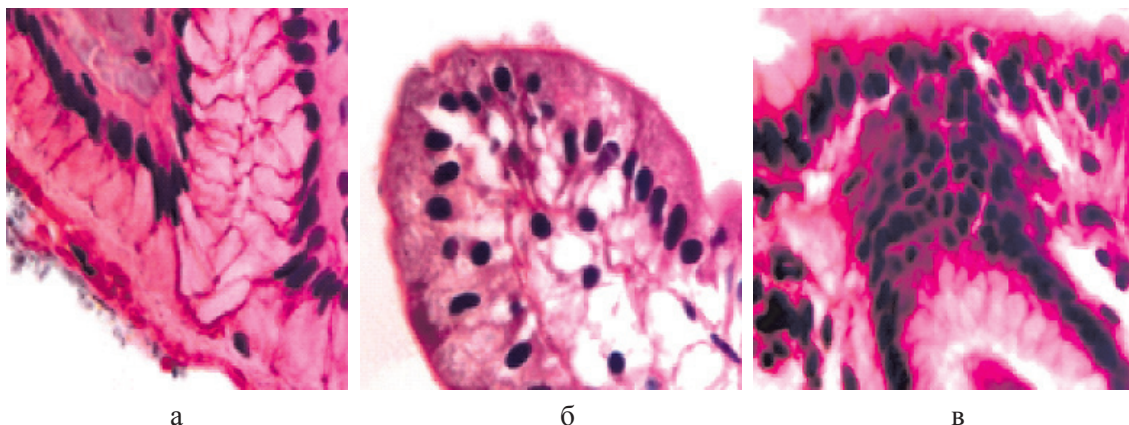


Рис. 7. Эпителиальная пластинка желудка детей с *H. pylori* инфицированием. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x800

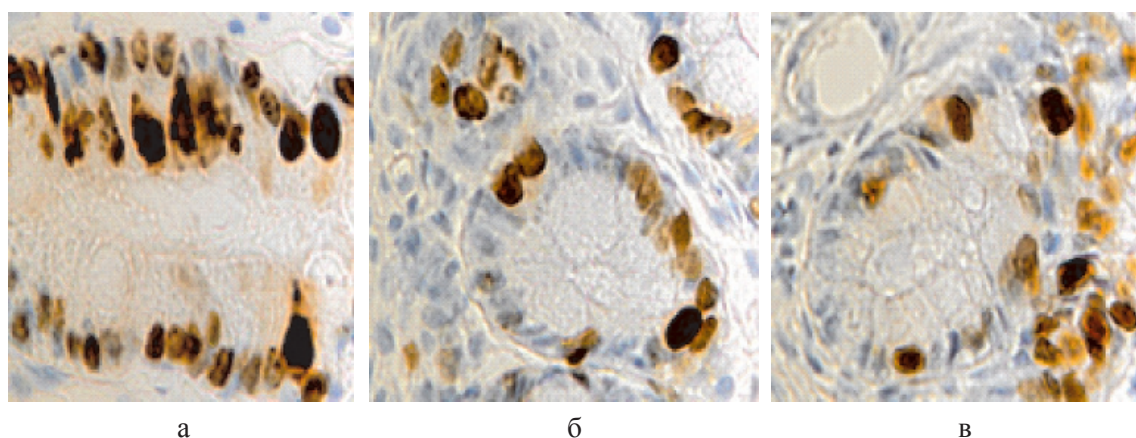


Рис. 8. Проллиферативная активность эпителиоцитов и клеток собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x800

Нами отмечено повышение пролиферативной активности не только в эпителиальной пластинке, но и клеток собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

Обнаружение в гастробиоптатах изменений по типу фовеолярной гиперплазии антрального отдела желудка с отеком и пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки на фоне весьма умеренного воспаления в присутствии признаков хеликобактерной инфекции характеризовало реактивный рефлюкс-гастрит, который развился у 3 из 5 детей, имевших заброс желчи в желудок. Анализ локализации патологического процесса выявил, что изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с лактазной недостаточностью встречались достоверно чаще. У больных с лактазной недостаточностью параллельно с исчезновением кислой диареи и нормализацией показателей метаболизма отмечалась положительная динамика со стороны слизистой оболочки желудка. Наиболее медленно восстанавливалась структура

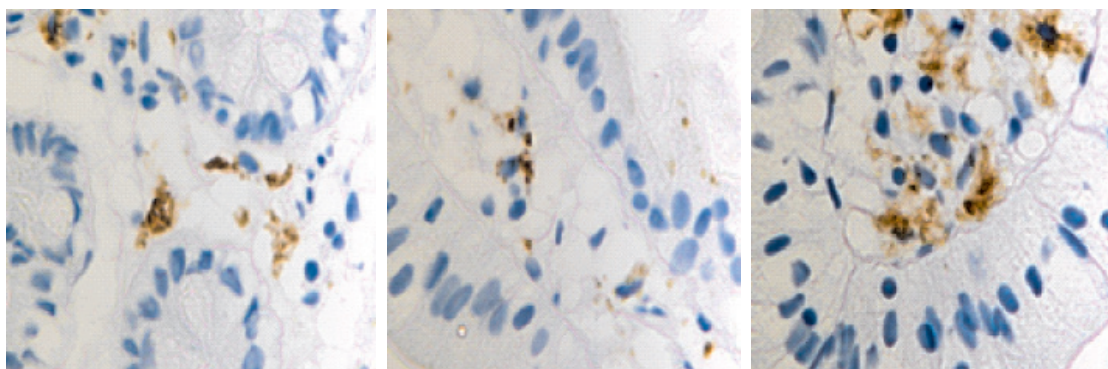
слизистой оболочки у детей с признаками эозинофильного гастрита.

Кроме того, в зоне повышенной пролиферации отмечается недостаточное трофическое обеспечение, также способствующее пролонгированию существования участка десквамации. Это подтверждается тем, что большинство хронических язв локализуется на малой кривизне, где кровоснабжение слабее, чем в других отделах желудка. При сокращении мышц стенки желудка расположенные здесь артерии сдавливаются, что может вызывать локальную ишемию и некроз. Регенерация слизистой оболочки как физиологическая, так и репаративная обеспечивается соотношением новообразования клеток и их гибели, в первую очередь путем апоптоза. В экспериментальных исследованиях показано, что пролиферация в краях язв у взрослых пациентов увеличивается на 40%, а гибель клеток путем апоптоза – на 70% [7]. Это может рассматриваться как серьезная причина задержки репаративной регенерации и развития в последующем язвенного процесса. У детей

длительных мониторинговых исследований реакции эпителиальных пластов слизистых оболочек на хеликобактерные повреждающие воздействия не проводилось, поэтому аналогичные данные отсутствуют. Непосредственно *H. pylori* не может усиливать апоптоз, так как в краях десквамирующего участка (на регенерирующем эпителии) нет условий для его существования. Вероятно, главную роль в этом играют аммиак и ли-

пополисахариды бактерий [13]. При этом активируются Fas-рецепторы (CD95), которые называют «рецепторами смерти». После присоединения к этому рецептору специфического лиганда наступает гибель клетки.

Дополнительное подтверждение моноцитарной инфильтрации слизистой оболочки различных отделов желудка также получено с помощью иммунной гистохимии (рис. 9).



а

б

в

Рис. 9. Макрофаги CD163. Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув.х 800. Идентифицируются только в соединительной ткани. Отсутствуют в просвете желёз и в эпителиальных пластинках

Установлено, что в процессе развития клинической симптоматики вторичной гиполактазии в сопровождении диареи количество мононуклеарных макрофагов, инфильтрирующих слизистую оболочку желудка, находится в зависимости от тяжести патологических проявлений болезни. Микроповреждение любой ткани может стать инициатором подобных реакций. В этом прослеживается один из универсальных механизмов гомеостаза – внутри популяции фагоцитов, в масштабе соединительной ткани, за ее пределами. С помощью иммунной гистохимии нами были выявлены ДК (рис. 10). ДК Лангерганса локализовались в базальном слое эпителиальной пластинки кардиального отдела желудка в количестве 2–3. Клеточные отростки были разветвленными и имели различное направление. Количество ДК в антральном и фундальном отделах желудка составляло 8–12 внутри эпителия. Характерной была их локализация в базальном слое эпителия в виде скоплений клеток, что свидетельствует об усиленной миграции ДК из эпителия и накоплении у базальной мембраны как у достаточно труднопреодолимого препятствия. В толще собственной пластинки слизистой оболочки желудка ДК было меньше, их отростки располагались в основном биполярно и были направлены к поверхности эпителия и к базальной мем-

бране, что свидетельствует об активации их передвижения. В собственной пластинке наблюдалось значительное увеличение количества ДК клеток по сравнению с нормой, отражающее их интенсивный приток. Отростки ДК ориентировались по ходу соединительно-тканых волокон, что также служит признаком движения. Установлена огромная роль в обеспечении презентации антигена иммунокомпетентным клеткам Лангерганса, составляющих от 3 до 5 % клеточных популяций (до 800 клеток на 1 см). КЛ относятся к иммунокомпетентным клеткам, способным выполнять функцию макрофагов и служить микроокружением для Т-лимфоцитов, а также обеспечивать защитную роль Т-лимфоцитов против различных антигенов. Клетки Лангерганса довольно мобильны, что обеспечивает их встречу с антигеном. После встречи с антигеном они могут мигрировать в регионарные лимфоузлы и тормозить пролиферацию эпителиоцитов.

Клетки Лангерганса, лимфоциты, эпителиоциты постоянно взаимодействуют между собой. В частности, эпителиоциты после встречи с антигеном начинают продуцировать ИЛ-1, TNF, столь необходимые для активации клеток Лангерганса. В свою очередь, клетки Лангерганса, переходя в иммунную форму, секретируют ИЛ-1, ИЛ-6, воздействующие на Т-лимфоциты.

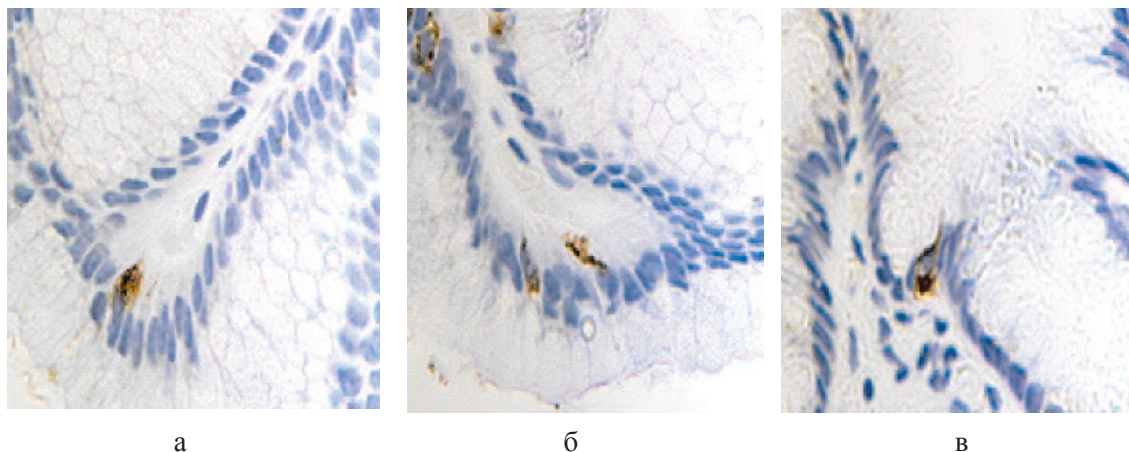


Рис. 10. Дендритные клетки CD68. Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x 800.
Идентифицируются в соединительной ткани, в слое эпителиоцитов и в просвете желёз, отростки и клетки выходят за пределы эпителиального пласта

Несмотря на то, что Т- и В-клетки довольно легко идентифицировать по поверхностным маркерам (Т3 или CD3 на Т-клетках и поверхностные Ig на В-клетках), следует иметь также представление о наиболее значимых дифференцировочных антигенах Т-лимфоцитов человека. Одними из важнейших являются CD4 и CD8 [20]. Выявленные нами CD4⁺-клетки при вторичной гипоплазии у детей внутри эпителия слизистой оболочки желудка являются единичными (рис. 11). В собственной пластинке CD4⁺ проявляют также слабую экспрессию. Проанализировав общее уменьшение количества CD4⁺-клеток в динамике гипоплазии, можно предположить сниже-

ние уровня их регуляторной функции. При контакте Т-лимфоцитов (Тi/h – индукторов хелперов) с антигенпрезентирующей клеткой CD4 выступает в роли специфического места связывания детерминант белковых молекул МНС класса II. Клетки CD4⁺ идентифицированы как индукторы супрессоров, что дает возможность косвенно определять также функционально активные индукторы хелперов. Отрицательная динамика количества CD4⁺ может свидетельствовать о том, что иммунные процессы далеки до нормализации, воспалительные реакции могут продолжаться и после купирования диареи и других проявлений вторичной гипоплазии.

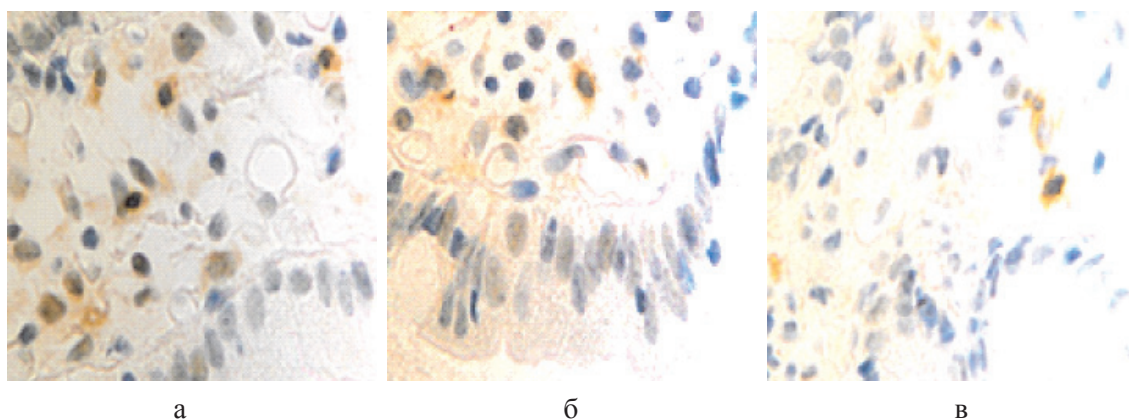


Рис. 11. CD 4⁺ клетки в слизистой оболочке желудка.
Иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. x 800

Сопоставляя количество макрофагов в стенке желудка у детей с гипоплазией, обильно инфильтрирующих слизистую оболочку и достигающих эпителиального слоя, и слабую экспрессию CD4⁺ лимфоцитов, можно сделать вывод о том, что разруше-

ние слизистой оболочки желудка происходит стремительно, так как зависит не только от НbР контаминации, но и от гипериммунизации собственной пластинки, при этом макрофаги фагоцитируют разрушающийся эпителий без достаточного контроля со

стороны CD4+лимфоцитов. С другой стороны, пролиферативные процессы, приводящие к закрытию дефектов эпителиального пласта, не способствуют регенерации с восстановлением барьерной и всасывательной функций эпителиоцитов. CD8 – антиген экспрессируется примерно на 1/3 периферических Т-клеток, созревающих из CD4+/CD8+-Т-лимфоцитов. Субпопуляция CD8+-Т-клеток включает цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты. Нами идентифицирован этот пул клеток в стенке желудка детей с вторичной гиполактазией (рис. 12). При контакте с клеткой-мишенью CD8 выступает в роли рецептора неополлимофных детерминант белков МНС класса I. В наших исследованиях клетки, имеющие маркер CD8+, идентифицируются не только в соединительной ткани, а также у базальной мембраны эпителиальной пластинки и внутри эпителиаль-

ного пласта. При этом CD8+-клетки располагались равномерно вдоль базального слоя и их насчитывали в антральном отделе до 40, в фундальном 15–20 клеток и кардиальном отделе до 7–11 клеток на 100 эпителиоцитов в остром периоде заболевания. CD8+-клетки окружали очаги вакуольной дистрофии. Этот факт объясняется, исходя из присущей CD8+ гамма-, дельта-Т-лимфоцитам главной функции – удаления поврежденных эпителиоцитов, и характеризует их как линию защиты у входных ворот инфекции, которыми являются очаги десквамации и дистрофии эпителиального слоя. В собственной пластинке определяются скопления CD8+-клеток до 25–30 клеток на пике клинических проявлений и 10–12 в стадии снижения симптоматики, очевидно, они представляют собой прибывающие в патологически измененную ткань Т-лимфоцитов.

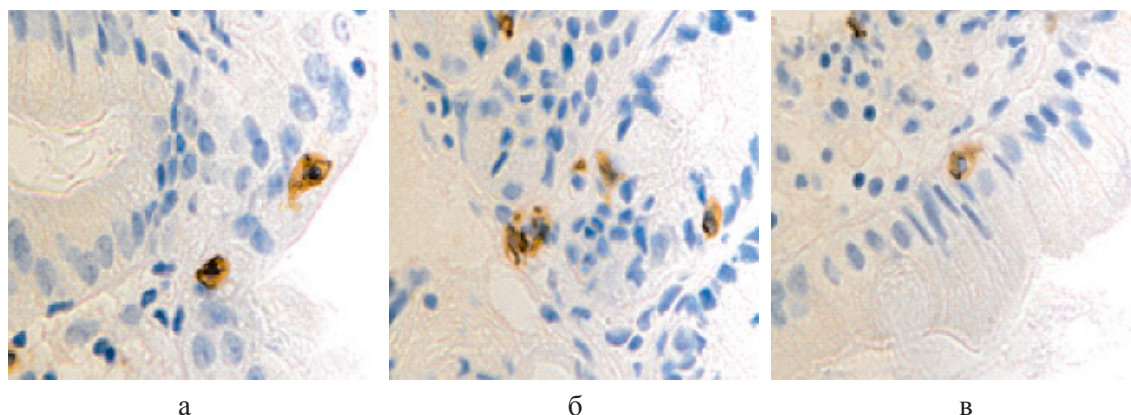


Рис. 12. CD 8+ клетки в слизистой оболочке желудка. Иммуногистохимия. Микрофото. Ув.х 800

Анализ изменения численности CD8+ и CD4+-клеток в эпителии показывает, что их количество находится в зависимости от стадии заболевания.

В наших исследованиях количество CD8+ лимфоцитов превышает количество CD4+ в несколько раз, при том, что в норме эти соотношения должны соответствовать 1:2.

Таким образом, при помощи иммуногистохимического метода исследования впервые проведена оценка локального иммунитета слизистой оболочки желудка при вторичной гиполактазии у детей. Полученные результаты показали усиление захвата антигенов дендритными клетками, о чем свидетельствует интенсивный приток ДК в слизистую оболочку, включение CD8+ Т-клеточного ответа на фоне снижения регулирующей хелперной функции, что проявляется в увеличении количества CD8+-клеток, их скоплении вокруг дефектов

эпителия и уменьшении количества CD4+-клеток в слизистой оболочке. В результате воздействия микробных факторов средней степени тяжести наблюдается иммунный ответ цитотоксического типа.

При изучении биоптатов желудка получены морфологические данные, свидетельствующие о большей частоте патологических изменений в период выраженных клинических проявлений болезни, т.е. при визуальном осмотре слизистой оболочки желудка имеется гиподиагностика частоты ее вовлечения в воспалительный процесс.

Гистологическое изучение слизистой оболочки у 2 больных на фоне клинических проявлений вторичной лактазной недостаточности специфических изменений структуры слизистой оболочки желудка не выявило. В это же время в эпителиальной пластинке слизистой оболочки желудка зарегистрировано увеличение клеточной

плотности за счет межэпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток. Повторное изучение биоптатов в период нормализации процессов кишечного всасывания показало полное восстановление структуры эпителиального пласта.

Заключение

Полученные результаты позволяют считать, что для разработки патогенетически обоснованных протоколов терапии гиполактазии у детей грудного возраста необходимо учитывать состояние слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта. Алгоритм стандартных диагностических мероприятий у данной категории больных должен включать эндоскопическое и гистологическое изучение слизистой оболочки пищевода, желудка, тонкой кишки. Особое внимание должно уделяться детям, у которых явления лактазной недостаточности сочетаются с признаками поражения кожи. Отсутствие клинического эффекта при реализации стандартного протокола лечебных мероприятий у детей грудного возраста, возможно, обусловлено явлениями аллергического (эозинофильного) гастрита.

Повреждение клеток слизистых оболочек ЖКТ и последующее развитие вторичной гиполактазии, сопровождающейся диареей, связано не столько с жизнедеятельностью НвР, сколько с индуцированной им аутоиммунной агрессией. Дальнейшие исследования ИС при инвазии НвР могут способствовать разработке методов избирательного влияния на иммунные процессы, снижению повреждения клеток ЖКТ, повышению качества лечения.

Список литературы

- Бехало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В. Характер взаимодействия бактерий комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника // *Фарматека*. – 2009. – № 13. – С. 20–25.
- Бурков С.Г., Макух Е.А. Синдром раздраженного кишечника // *Фарматека*. – 2009. – № 8. – С. 60–64.
- Зершман Г.Б., Боксер В.О. Еюноскопия у детей // *Вопросы охраны материнства и детства*. – 1987. – Т. 32, № 7. – С. 20–24.
- Заблудский А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. – М.: Медицина, 2002. – 288 с.
- Ферментный спектр протеаз микрофлоры кишечника у недоношенных новорожденных с синдромом срыгивания и возможности его коррекции / А.В. Кузнецова, А.А. Бабинцева, О.Д. Зинкевич, О.Б. Бушуйкина // *Вопросы детской диетологии*. – 2006. – Т. 4, № 5. – С. 35–37.
- Синдром раздраженного кишечника. Клинические проявления и лечение / Е.Л. Наумова, В. Бурковская, Э. Белобородова, Е.С. Наумова, И. Куприянова, Л. Акимова // *Врач*. – 2009. – № 11. – С. 81–84.
- Оконенко Т.И., Оконенко Л.Б. Ассортимент и маркетинговые исследования лекарственных препаратов для лечения дисбактериоза кишечника // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2009. – № 4. – С. 52–57.
- Трембач Г.А., Коротько Г.Ф. Использование адаптивного биоуправления с обратной связью в лечении синдрома раздраженного кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – № 1. – С. 67–71.
- Шептулин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии; Вена, 2008) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 81–85.
- Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютенной энтеропатии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 39–48.
- Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from patients in Ile-Ife, South-west, Nigeria / O.A. Aboderin, A.R. Abdu, B.W. Odetoyin, I.N. Okeke, O.O. Lawal, D.A. Ndububa, A.E. Agbakwuru, A. Lamikanra // *African Health Sciences*. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 143–147.
- Bishop P.R., Nowicki M.J., May W.L. Unsedated upper endoscopy in children // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55, № 6. – P. 624–630.
- Role of AmiA in the Morphological Transition of *Helicobacter pylori* and in Immune Escape / C. Chaput, C. Ecobichon, N. Cayet, S.E. Girardin, C. Werts, S. Guadagnini, M.C. Prévost, D. Mengin-Lecreulx, A. Labigne, I.G. Boneca // *PLoS Pathogens*. – 2006. – Т. 2, № 9. – С. 97.
- Bactericidal and Morphological Effects of NE-2001, a Novel Synthetic Agent Directed against *Helicobacter pylori* / G. Dai, N. Cheng, L. Dong, M. Muramatsu, S. Xiao, M.W. Wang, D.X. Zhu // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Т. 49, № 8. – С. 3468–3473.
- Holly M. Scott Algood, Timothy L. Cover *Helicobacter pylori* Persistence: an Overview of Interactions between H. pylori and Host Immune Defenses // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2006. – Т. 19, № 4. – С. 597–613.
- Glocker E., Stueger H.P., Kist M. Quinolone Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Germany // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – Т. 51, № 1. – С. 346–349.
- The Origins of Lactase Persistence in Europe / Y. Itan, A. Powell, M.A. Beaumont, J. Burger, M.G. Thomas // *Plos Computational Biology*. – 2009. – Vol. 5. – P. 13.
- In Vitro Activity of a Novel Antimicrobial Agent, TG44, for Treatment of *Helicobacter pylori* Infection / O. Kamoda, K. Anzai, J. Mizoguchi, M. Shiojiri, T. Yanagi, T. Nishino, S. Kamiya // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Т. 50, № 9. – С. 3062–3069.
- Lymphotoxin- β receptor-independent development of intestinal IL-22-producing NKp46⁺ innate lymphoid cells / N. Satoh-Takayama, S. Lesjean-Pottier, S. Sawa, C.A.J. Vossenrich, G. Eberl, Di J.P. Santo // *Eur J Immunol.* – 2011 Apr. – №41(4). – P. 1075–85.
- Cell-to-cell interactions and signals involved in the reconstitution of peripheral CD8⁺ TCM and TEM cell pools / B. Zaragoza, C. Evaristo, A. Kissenpfennig, V. Libri, B. Malissen, B. Rocha, A.A. Freitas, A.R.M. Almeida // *PLoS ONE* 6: e17423. – 2011.

Рецензент –

Красников Ю.А., д.м.н., профессор ДВФУ ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 19.10.2011.

УДК 616.12-008.331.1:615.015

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I–II СТАДИИ**Самородская Н.А., Бочарникова М.И., Покровский В.М., Елисеева Л.Н.***ГБОУ ВУПО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Краснодар, email: docsam@mail.ru*

Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием амлодипина, методом сердечно-дыхательного синхронизма. Обследовано 96 больных с ГБ I–II стадии 1–2 степени, в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года. Больных, после получения письменного информированного согласия рандомизировали в две группы. Первую группу составили 52 больных ГБ I ст., вторую группу 44 больных ГБ II ст., назначена терапия амлодипином в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $8,4 \pm 0,8$ мг/сут.). По результатам сердечно-дыхательного синхронизма терапия амлодипином позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст. и обратная ситуация сложилась у пациентов с ГБ I ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус

EFFECT OF AMLODIPINE ON REGULATORY-ADAPTIVE STATUS IN PATIENTS WITH STAGE I-II ESSENTIAL HYPERTENSION**Samorodskaya N.A., Bocharnikova M.I., Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N.***HBO UVPO «Kuban State Medical University», Krasnodar, e-mail: docsam@mail.ru*

The change of the regulatory – the adaptive capacity of the organism in patients with EH under the influence of amlodipine, a method of cardio-respiratory synchronism. We examined 96 patients with EH I-II stage of 1-2 degrees, at the age of $54,3 \pm 6,4$ years. Patients after obtaining written informed consent, were randomized into two groups. The first group consisted of 52 patients EH I st., a second group of 44 patients with EH II class., assigned to amlodipine therapy individually selected doses (mean dose $8,4 \pm 0,8$ mg/day). According to the results of cardio-respiratory synchronism amlodipine streamlined regulatory and adaptive status in patients with EH II class. The reverse situation has developed in patients with EH I st.

Keywords: hypertension, amlodipine, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status

В настоящее время применение антагонистов кальция (АК) в лечении гипертонической болезни (ГБ) является стандартом, и данная группа входит в число препаратов первой линии терапии [2, 10]. Среди АК особое место занимает амлодипин – препарат дигидропиридинового ряда III поколения, он блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Традиционно, эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике артериального давления (АД), некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Однако воздействие различных фармакологических групп антигипертензивных препаратов (АГП) на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного. По данным литературы, в настоящее время недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием медикаментозной терапии и в частности АК, что, несомненно, представляет научный и практический интерес. Указанные факты обосновывают

необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих исследовать и оценить комплексное взаимодействие вегетативных составляющих нейро-гуморальной регуляции организма в целом, может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), принципиальным отличием которой является новый методологический подход к оценке уровня адаптации – использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхания и сердечной [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипотензивной терапии амлодипином на регуляторно-адаптивные возможности организма при помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Материалы и методы исследования

Обследовано 96 больных с ГБ I–II стадии 1–2 степени, из них 50 женщин и 46 мужчин в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года, при этом давность ГБ колебалась от 3 до 14 лет ($7,2 \pm 1,4$). Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза ГБ и степени повышения АД по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача с последующим проведением суточного мониторингирования

АД (СМАД). Больных после получения письменного информированного согласия, рандомизировали в две группы. Первую группу составили 52 больных ГБ I ст., вторую группу 44 больных ГБ II ст., больным назначена терапия АК амлодипином (Нормодипин GEDEON RICHTER Ltd. Венгрия) в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $8,4 \pm 0,8$ мг/сут). Пациенты до включения в исследование не принимали антигипертензивную терапию вообще или лечились нерегулярно, с последним приемом препаратов более 7–10 дней.

В исследование не включали больных, не достигших целевого уровня АД к 8 недели, с симптоматическими АГ, острыми формами ИБС, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса по NYHA, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты. Исходно и через 1, 3, 6 месяцев наблюдения выполнялись следующие обследования: суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия), анализировались стандартные показатели [6]; эхокардиографическое (ЭХОКГ) на аппарате «ALOKA SSD 5500» (Япония) датчиком 3,25 мГц по стандартной методике [9] для определения структурного и функционального состояния миокарда; проба СДС для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) [4], на аппарате РНС МИКРО (Россия), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора, где анализировались исходная ЧСС, минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (ДС), длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс

РАС [5]. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программы Excel 2007 и пакета прикладных программ STATISTICA, версии 6,0 по общепринятым рекомендациям. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ основных показателей СДС позволил выявить, что на фоне монотерапии амлодипином (табл. 1) у пациентов с ГБ I ст. в первые месяцы наблюдения отмечались уменьшение: ЧСС (на 12,6%), длительность развития СДС на минимальной границе (на 7,2%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 9,1%) и увеличилась: минимальная граница диапазона (на 3,6%), максимальная граница диапазона (на 4,8%), ДС (на 5,2%), ИРАС (на 6,1%). К 6 месяцу уменьшились: исходная ЧСС (на 7,7%), минимальная граница диапазона (на 4,0%), максимальная граница диапазона (на 2,6%), ДС (на 8,9%), ИРАС (на 13,5%) и увеличились: длительность развития СДС на минимальной границе (на 5,1%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 6,7%).

К 6 месяцу терапии (см. табл. 1) у пациентов с ГБ II ст. уменьшались: ЧСС (на 15,8%), длительность развития СДС на минимальной границе (на 8,7%), длительность развития СДС на максимальной границе (на 11,9%) и увеличилась: минимальная граница диапазона (на 4,2%), максимальная граница диапазона (на 5,7%), ДС (на 6,4%), ИРАС (на 7,5%).

Таблица 1

Основные параметры СДС у больных с ГБ I-II ст. на фоне монотерапии амлодипином
исходно и через 6 месяцев ($M \pm m$)

Параметры	ГБ I ст. ($n = 52$)		ГБ II ст. ($n = 44$)	
	До начало терапии	Через 6 мес. терапии	До начало терапии	Через 6 мес. терапии
Исходная ЧСС	$75,3 \pm 0,5$	$69,5 \pm 1,5^*$	$78,1 \pm 0,3$	$66,2 \pm 2,0^*$
Мин граница диапазона (кардиоциклы)	$72,0 \pm 0,7$	$69,1 \pm 1,2^*$	$68,1 \pm 0,4$	$71,1 \pm 1,5^*$
Макс. граница диапазона (кардиоциклы)	$80,3 \pm 0,9$	$78,2 \pm 1,3^*$	$74,1 \pm 0,8$	$78,6 \pm 2,0^*$
Длительность развития СДС на мин. границе (кардиоциклы)	$15,3 \pm 0,1$	$16,4 \pm 0,5^*$	$21,8 \pm 0,6$	$19,2 \pm 0,6^*$
Длительность развития СДС на макс. границе (кардиоциклы)	$22,4 \pm 0,2$	$23,6 \pm 0,4^*$	$30,9 \pm 0,4$	$28,2 \pm 0,3^*$
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	$10,1 \pm 0,02$	$9,2 \pm 1,6^*$	$8,7 \pm 0,01$	$9,3 \pm 1,1^*$
ИРАС %	$50,1 \pm 0,6$	$43,4 \pm 0,4^*$	$45,5 \pm 0,3$	$49,2 \pm 0,4^*$

Пр и м е ч а н и е: ЧСС – частота сердечных сокращений, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса. Данные представлены в виде $M \pm SD$; * – $p < 0,05$ статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (критерии Стьюдента с поправкой Бонферонни).

На фоне терапии по результатам СМАД (табл. 2) отмечалось достоверное снижение как САД у больных с ГБ I ст. на 12,7% и с ГБ II ст. на 16,1%, так и ДАД (на 13,9 и на 13,6% соответственно). По данным ЭХОКГ, на фоне терапии амлодипином через 6 месяцев (см. табл. 2) у пациентов с ГБ II стадии отмечалось достоверное

увеличение: ФВ (2,5%) соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) (на 12,7%); достоверное уменьшение: времени изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 11,4%) толщины ЗСЛЖ (на 12,1%) и МЖП (на 8,9%).

Таблица 2

Основные параметры артериального давления и центральной гемодинамики у больных с ГБ I–II ст. на фоне монотерапии амлодипином исходно и через 6 месяцев ($M \pm m$)

Показатели	ГБ I ст. ($n = 52$)		ГБ II ст. ($n = 44$)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
срСАД мм рт. ст.	146,1 $\pm$ 2,4	127,4 $\pm$ 1,5*	154,7 $\pm$ 1,5	129,8 $\pm$ 1,4*
срДАД мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 1,8	75,4 $\pm$ 1,1*	90,9 $\pm$ 1,3	78,5 $\pm$ 1,1*
ФВ%	63,2 $\pm$ 2,1	63,4 $\pm$ 2,1	62,0 $\pm$ 2,0	63,8 $\pm$ 1,6*
Е/А	0,92 $\pm$ 0,003	0,93 $\pm$ 0,004	0,78 $\pm$ 0,004	0,93 $\pm$ 0,002*
IVRT(мс)	89,5 $\pm$ 2,4	89,1 $\pm$ 2,2	101,6 $\pm$ 2,6	90,0 $\pm$ 2,2*
ЗСЛЖ -	9,1 $\pm$ 0,7	9,0 $\pm$ 0,3	11,8 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,2*
МЖП (мм) -	10,0 $\pm$ 0,3	9,9 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 0,4*

Примечание: срСАД, срДАД – средние систолическое и диастолическое АД, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка ФВ – фракция выброса; Е/А – отношение пика Е к пику А, IVRT – время изоволюметрического расслабления. Данные представлены в виде $M \pm SD$; * – $p < 0,05$ статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой (критерии Стьюдента с поправкой Бонферони).

Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено.

Полученные данные в результате длительной терапии амлодипином (6 месяцев) продемонстрировали у пациентов с ГБ I–II стадии: безопасность и эффективность в качестве монотерапии. По данным ЭХОКГ: у пациентов с ГБ II ст. достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, увеличивалась ФВЛЖ, уменьшались признаки гипертрофии миокарда, что сопоставимо с литературными данными [1], а у пациентов с ГБ I ст. существенной динамики по ЭХОКГ не отмечалось. По данным СМАД, исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом амлодипина, что свидетельствует в пользу физиологического действия препарата. Изменения уровня АД под влиянием антигипертензивной терапии в целом по группам у обследованных пациентов были сопоставимы с известными литературными данными [1].

Из ранее проведенных исследований по АК дигидропиридинового ряда и их влиянию на СДС получены результаты по ретардной форме нифедипина (коринфар-ретар), которые показали, что наиболее существенное влияние препарат оказал на СДС при первом приеме, а в дальнейшем отмечалось постепенное ухудшение показателей.

Анализ основных показателей СДС на фоне длительной терапии амлодипином позволил выявить индивидуальную неоднородность и разнонаправленность, как исходного состояния пациентов, так и реакцию регуляторно-адаптивных систем на фоне лечения. Терапия АК – амлодипином, не обладающим хронотропным эффектом, позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст. что выражалось в расширении ДС, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также в увеличении интегрированного показателя ИРАС. Неоднозначные данные установлены у пациентов с ГБ I ст., так в первые месяцы на фоне монотерапии отмечалось улучшение показателей регуляторно-адаптивного статуса в виде расширения ДС, укорочения времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также в увеличении интегрированного показателя ИРАС. К 6 месяцу наблюдения отмечалось ухудшение показателей регуляторно-адаптивного статуса, что выражалось в виде увеличения длительности развития СДС на максимальной и минимальной границах, уменьшения минимальной и максимальной границ диапазона, ДС и интегрированного показателя ИРАС. Несмотря на снижение ИРАС у пациентов с ГБ I ст., его уровень по

предложенной шкале оценки РАС [5] остался удовлетворительным.

Проанализировав фармакодинамический эффект изучаемого АГП, который мог бы повлиять на описанные процессы, можно предположить, что улучшение параметров СДС у пациентов с ГБ II ст. связано с рефлекторной активацией симпатической нервной системы, которая играет ведущую адаптационно-трофическую роль в изменяющихся условиях внутренней и внешней среды. У пациентов с ГБ I ст., при которой преобладает гиперсимпатикотония, ухудшение параметров СДС на фоне длительного применения амлодипина вероятно происходит за счет угасания рефлекторной симпатической активности, связанной с перенастройкой механизмов барорефлекторного контроля на более низкий уровень.

Одновременно следует обратить внимание на тот факт, что у больных ГБ II ст. амлодипин, в разной степени, приводит к доказанному изменению морфометрических показателей сердечной деятельности. В то же время у больных ГБ I ст. этого эффекта не наблюдается в связи с отсутствием признаков ремоделирования по классификационным критериям.

Учитывая неоднородный характер влияния амлодипина на СДС, мы предполагаем, что требуется дополнительный анализ особенностей индивидуальной реакции организма в ответ на АГТ.

Заключение

Новые факты, полученные в исследовании, позволяют расширить представления об информативности и значимости пробы СДС, которая, наряду с традиционными методами обследования при ГБ, открывает новые перспективы использования ее в качестве метода оценки эффективности и безопасности медикаментозной терапии, так как учитывает не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность орга-

низма к регуляции и адаптации у каждого пациента.

Список литературы

1. Галявич А.С. Антагонисты кальция при лечении артериальной гипертензии // Руководство по артериальной гипертензии; под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 634–643.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации: сборник; под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е изд. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. – С. 478–484.
3. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич и др. // Физиология человека. – 2002. – Т.28, №6. – С. 101–103.
4. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент №86860, Россия / В.М. Покровский, В.В. Пономарев, В.В. Артюшков, и др. – 2009.
5. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм – метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния). Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: «Кубань-Книга», 2010. – С. 183–185.
6. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. – 2004. – №4. – С. 29–44.
7. Фельдшера Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований // Качественная клиническая практика. – 2002. – №2. – С. 27–33.
8. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин и др. // Рос. кард. журн. – 2005. – №1. – С. 5–7.
9. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344–345.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension ESH / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et. al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

Рецензенты:

Евсеева М.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Куб-ГМУ Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 612.017.1 + 616.15-097

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ HLA-ЛИГАНДОВ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Бессмельцев С.С.

*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург, e-mail: July_sokolova@mail.ru*

Проведен сопоставительный анализ частот встречаемости KIR-генов, групп HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в русской популяции Северо-Западного региона Российской Федерации и в других кавказоидных популяциях. Нами было обнаружено преобладание C1/C2 (59%) гетерозиготности над C1 (34%) и C2 (7%) гомозиготностью. Имея сходные черты с другими кавказоидными популяциями в распределении KIR-генов, русская популяция существенно отличается от большинства из них по распределению групп HLA-лигандов для этих рецепторов, что приводит к различиям в частоте встречаемости отдельных пар KIR/HLA, в частности, более высокой частоте встречаемости функционально активных пар KIR2DL2/3 + HLA-C1 по сравнению с другими кавказоидными популяциями.

Ключевые слова: иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток, лиганд, KIR/HLA комбинация, частота встречаемости, русская популяция

DISTRIBUTION OF KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTORS AND THEIR HLA LIGAND IN THE RUSSIAN POPULATION

Sokolova Y.V., Bubnova L.N., Pavlova I.E., Bessmeltsev S.S.

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology,
St.-Petersburg, e-mail: July_sokolova@mail.ru*

The aim of this study was to compare the frequencies of KIR, their known HLA ligands and KIR/HLA combinations in the Russian population of the Northwest region of the Russian Federation and other European populations. HLA-C typing demonstrated prevalence of the C1/C2 heterozygosity (59%) over the C1 homozygosity (34%) and C2 homozygosity (7%). The frequency of KIR genes in our population shares several general features with other Caucasoid populations, but there are some differences in the distribution of the their HLA-ligand, that result in KIR/HLA combinations diversity. Particularly, the frequency of the functional KIR2DL2/3 + HLA-C1 pair were significantly higher as compared to other Caucasoid populations.

Keywords: killer cell immunoglobulin-like receptor, ligand, KIR/HLA combination, frequency, Russian population

Иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток (KIR) взаимодействуя со своими лигандами – антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) I класса, играют ключевую роль в регуляции функциональной активности натуральных киллерных клеток (NK), которые, являясь важнейшим компонентом врожденного иммунитета, обеспечивают быструю элиминацию трансформированных и инфицированных клеток, сохраняя при этом толерантность к неповрежденным клеткам организма [10]. Связывание HLA-лигандов с ингибирующими KIR-рецепторами (iKIR) приводит к подавлению функциональной активности NK-клеток, а с активирующими (aKIR) – к ее усилению.

Так же, как и система HLA, система KIR-генов обладает чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма [4]. Полиморфизм KIR-генов и сочетания KIR-HLA являются важным иммуногенетическим фактором, играющим существенную роль в предрасположенности и/или резистентности к инфекционным, аутоиммунным и онкологическим заболеваниям. Поскольку KIR-локус расположен на хромосоме 19, а HLA-локус –

на хромосоме 6, наследование генов, кодирующих рецепторы и их лиганды, происходит независимо друг от друга, что приводит к большому разнообразию комбинаций KIR/HLA у отдельных лиц. В то же время ряд исследований подтверждает наличие корреляции между частотой встречаемости KIR-генов и соответствующих HLA-лигандов, что свидетельствует о возможной коэволюции этих не связанных между собой локусов [7, 2]. Существуют достаточно выраженные межпопуляционные различия в частоте встречаемости как KIR-генов и их HLA-лигандов, так и функционально значимых комбинаций KIR/HLA, сформировавшиеся, по всей видимости, под действием разнообразных факторов отбора в определенных климатогеографических условиях.

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения KIR-генов, HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в русской популяции Северо-Западного региона Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Для изучения распределения KIR-генов и HLA-лигандов в русской популяции было проведено обследование 100 потенциальных доноров Респу-

бликанского Регистра доноров костного мозга/гемопотических стволовых клеток (Санкт-Петербург) в возрасте от 20 до 60 лет.

Геномную ДНК для проведения молекулярного типирования выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Protrans» (Германия). Концентрация выделенной ДНК составляла 50–100 нг/мкл.

Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (PCR-SSP). Для определения количества и состава KIR-генов использовали наборы «KIR Genotyping SSP Kit» (Invitrogen). Группы HLA-лигандов: HLA-C1, -C2 и -Bw4 + определяли при помощи наборов «KIR HLA ligand kit» (Olerup-SSP). Для определения HLA-A3/A11 и специфичностей HLA-B и -C дополнительно проводили молекулярное типирование с использованием наборов «PROTRANS HLA-A*/B*/Cw*» (Protrans).

Визуализацию продуктов, полученных в результате полимеразной цепной реакции, проводили посредством электрофореза в горизонтальном 2%-м агарозном геле. Интерпретацию полученных результатов осуществляли с помощью таблиц, прилагаемых к набору праймеров.

Частоту встречаемости KIR-генов, HLA-лигандов и комбинаций KIR/HLA (2DL1 + C2, 2DS1 + C2, 2DL2/3 + C1, 2DS2 + C1, 3DL1 + Bw4, 3DS1 + Bw4, 3DL2 + A*03/*11) определяли методом прямого подсчета. Статистическую значимость различий в частоте встречаемости оценивали с использованием критерия χ^2 с поправкой по Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные нами доноры имели по меньшей мере одну пару iKIR/HLA, что свидетельствует об исключительной значимости рестриктированного по антигенам HLA I класса ингибиторного сигнала

для регуляции функциональной активности NK-клеток. В то же время 36 % лиц в русской популяции не имели пар aKIR/HLA, а у 23 % вообще отсутствовали экспрессируемые активирующие KIR-рецепторы.

Двухдоменные молекулы KIR связываются с антигенами HLA I класса локуса C. Лигандами для KIR2DL1-рецепторов являются аллотипы HLA-C, несущие в позиции 80 остаток лизина (HLA-C2). KIR2DL2 и KIR2DL3, которые сегрегируют как аллельные варианты одного гена, кодируют молекулы, взаимодействующие с аллотипами HLA-C, имеющими остаток аспарагина в позиции 80 (HLA-C1) [5]. Активирующие двухдоменные KIR-рецепторы имеют последовательность внеклеточных доменов, сходную с их ингибирующими аналогами, и могут связываться с теми же самыми лигандами, что было подтверждено многочисленными исследованиями. KIR2DS1 связывается с HLA-C2, а KIR2DS2 – с HLA-C1 антигенами [9]. Частота встречаемости функционально значимых пар 2DKIR/HLA в русской популяции Северо-Западного региона Российской Федерации представлена в табл. 1.

В соответствии с результатами генотипирования групп HLA-лигандов для двухдоменных KIR-рецепторов все обследованные доноры были разделены на три группы: C1/C2 гетерозиготы – 59 %, C1 гомозиготы – 34 % и C2 гомозиготы – 7 %. Обращает на себя внимание более высокая частота гетерозиготных лиц, по сравнению с другими европейскими популяциями, и более низкая – гомозиготных, особенно по аллелям HLA группы C2 [6].

Таблица 1

Частота встречаемости активирующих и ингибирующих двухдоменных KIR-рецепторов, их HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций

KIR-гены	2DL1	2DS1	2DL2/3	2DL2	2DL3	2DS2
F (%)	96,0	40,0	100,0	47,0	85,0	47,0
HLA-лиганды	HLA-C2			HLA-C1		
F (%)	66,0			93,0		
KIR + HLA	2DL1 + HLA-C2	2DS1 + HLA-C2	2DL2/3 + HLA-C1	2DL2 + HLA-C1	2DL3 + HLA-C1	2DS2 + HLA-C1
F (%)	63,0	30,0	93,0	44,0	78,0	43,0

В русской популяции наиболее часто встречающейся комбинацией iKIR/HLA было сочетание KIR2DL2/3 + HLA-C1 (93 %), что несколько выше частоты данной пары в других кавказоидных популяциях (около 80 %). KIR2DL2 и KIR2DL3 представляют собой группы аллельных вариантов гена KIR2DL2/3, из которых для KIR2DL2-рецепторов характерна более высокая сила связывания со своими лигандами. Частота встречаемости пары KIR2DL2 + HLA-C1 в русской популяции со-

ставляла 44 %, а пары KIR2DL3 + HLA-C1 – 78 %. Причем у 15 % лиц присутствовала только комбинация KIR2DL2 + HLA-C1, у 49 % – KIR2DL3 + HLA-C1, а 29 % имели обе пары лиганд-рецептор.

Из 96 практически здоровых лиц обследованной группы, имеющих в своем генотипе ингибирующий ген KIR2DL1, 33 человека не имели лиганда для этого рецептора. В то же время из 66 лиц, имеющих аллели HLA I класса локуса C, входящих в группу HLA-C2, у 3 человек не было соответству-

ющего рецептора. Таким образом, частота встречаемости функционально активного рецептора KIR2DL1 в русской популяции составила 63%, что соответствует другим кавказоидным популяциям (около 60%) [1, 6].

Частота встречаемости функционально значимых пар активирующих двухдоменных KIR-рецепторов со своими HLA-лигандами была существенно ниже, чем для ингибирующих и составила 30% для KIR2DS1 + HLA-C2 и 43% для KIR2DS2 + HLA-C1.

Трехдоменный ингибирующий рецептор KIR3DL1 взаимодействует с аллелями HLA-B, которые содержат эпитоп Bw4. Эти аллели подразделяются на две группы: HLA-Bw4T80, несущие в позиции 80

остаток треонина, и HLA-Bw4I80, имеющие в данной позиции остаток изолейцина. Причем антигены HLA-Bw4I80 имеют более высокую силу связывания с рецептором, чем HLA-Bw4T80 [5]. Активирующий рецептор KIR3DS1 имеет выраженное сходство с KIR3DL1 в строении экстрацеллюлярных доменов и, по всей видимости, взаимодействует с HLA-Bw4I80 [3]. Лигандами для структурного ингибирующего рецептора KIR3DL2 являются антигены HLA-A3 и HLA-A11.

Частота встречаемости функционально значимых пар 3DKIR/HLA в обследованной нами русской популяции Северо-Западного региона Российской Федерации представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости активирующих и ингибирующих трехдоменных KIR-рецепторов, их HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в русской популяции

KIR-гены		3DL1			3DS1			3DL2	
F(%)		96			35			100,0	
HLA-лиганды	HLA-Bw4	HLA-Bw4 T80	HLA-Bw4 I80	HLA-Bw4	HLA-Bw4 T80	HLA-Bw4 I80	HLA-A*03/11	HLA-A*03	HLA-A*11
F(%)	61,0	35,0	31,0	61,0	35,0	31,0	35,0	24,0	12,0
KIR + HLA									
	3DL1 + HLA-Bw4	3DL1 + HLA-Bw4 T80	3DL1 + HLA-Bw4 I80	3DS1 + HLA-Bw4	3DS1 + HLA-Bw4 T80	3DS1 + HLA-Bw4 I80	3DL2 + HLA-A*03/11	3DL2 + HLA-A*03	3DL2 + HLA-A*11
F(%)	60,0	35,0	30,0	22,0	17,0	8,0	35,0	24,0	12,0

Трехдоменный ингибирующий рецептор KIR3DL1 был обнаружен у 96% обследованных, но при этом его лиганды присутствовали только у 61% лиц в популяции, и общая частота встречаемости функционально активного рецептора составила всего 60%. Среди них KIR/HLA комбинации, содержащие аллели двух подгрупп данной группы лигандов: HLA-Bw4I80 и HLA-Bw4T80, которые отличаются по силе взаимодействия с рецептором, распределялись приблизительно поровну – 30 и 35% соответственно. При этом две функционально активные пары: KIR3DL1 + HLA-Bw4I80 и KIR3DL1 + HLA-Bw4T80 имелись только у 5% лиц в популяции. У 36% лиц с наличием данного рецептора не было соответствующего лиганда и у одного индивидуума отсутствовал рецептор при наличии лиганда.

Частота встречаемости активирующего трехдоменного рецептора KIR3DS1 в русской популяции составила 35%, его предполагаемого лиганда HLA-Bw4I80 – 31%. Из числа обследованных лиц 42% не име-

ли ни данного рецептора, ни его лиганда, а 8% лиц имели и лиганд, и рецептор. Таким образом, только 8% лиц в русской популяции имели функционально активный KIR3DS1-рецептор.

Несмотря на то, что ингибирующий ген KIR3DL2 является структурным и присутствует во всех гаплотипах, HLA-лиганды для этого рецептора были определены у 35% обследуемых. Из них 18% имели один HLA-A*03, 10% – один HLA-A*11 и 7% имели два лиганда. Следовательно, только у трети популяции KIR3DL2 рецептор является функционально активным.

Нами был проведен сравнительный анализ распределения частоты встречаемости KIR-генов, HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в русской популяции Северо-Западного региона Российской Федерации с аналогичными показателями других кавказоидных популяций (табл. 3, 4). В качестве групп сравнения были использованы данные совместных многоцентровых исследований [1, 2, 7].

Таблица 3

Распределение KIR-генов в различных популяциях кавказоидов [1, 2, 7]

Популяции	KIR-гены						
	2DL1	2DS1	2DL2	2DL3	2DS2	3DL1	3DS1
Россия ($n = 100$)	96,0	40,0	47,0	85,0	47,0	96,0	35,0
Чехия ($n = 125$)	95,0	44,6	58,7	85,1	57,0	93,4	38,8
Португалия ($n = 38$)	100,0	31,6	57,9	94,7	57,9	89,5	31,6
Италия ($n = 50$)	100,0	42,0	50,0	94,0	50,0	94,0	46,0
Норвегия ($n = 363$)	97,5	40,5	41,6	92,8	42,4	95,9	41,6
США (кавказоиды) ($n = 255$)	95,3	41,2	53,3	87,1	53,7	94,9	38,8
Испания ($n = 100$)	94,0	39,0	57,0	85,0	58,0	91,0	39,0
Северная Ирландия ($n = 223$)	97,3	39,5	51,1	90,1	52,0	97,8	39,5
Англия ($n = 99$)	99,0	40,4	47,5	88,9	53,5	96,0	36,4
Дания ($n = 50$)	98,0	36,7	52,0	96,0	52,0	98,0	38,0
Финляндия ($n = 35$)	100,0	54,5	39,4	97,0	39,4	90,9	53,1*

Примечание: * – различия в сравнении с русской популяцией статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4

Распределение HLA-лигандов в различных популяциях кавказоидов [1, 2, 7]

Популяции	HLA-лиганды		
	HLA-C1	HLA-C2	HLA-Bw4
Россия ($n = 100$)	93,0	66,0	61,0
Чехия ($n = 125$)	63,2**	36,8**	66,9
Португалия ($n = 38$)	48,7**	51,3	68,4
Италия ($n = 50$)	50,0**	50,0	72,0
Норвегия ($n = 363$)	65,8**	34,2**	54,4
США (кавказоиды) ($n = 255$)	59,8**	40,2**	57,6
Испания ($n = 100$)	60,0**	40,0*	58,0
Северная Ирландия ($n = 223$)	68,9**	31,1**	50,8
Англия ($n = 99$)	58,6**	41,4*	66,7
Дания ($n = 50$)	82,0	62,0	50,0
Финляндия ($n = 35$)	77,1	62,9	51,4

Примечания:

* – различия в сравнении с русской популяцией статистически значимы ($p < 0,001$);

** – различия в сравнении с русской популяцией статистически значимы ($p < 0,0001$).

Как видно из представленной таблицы, распределение ингибирующих KIR-генов в русской популяции соответствует такому в других популяциях кавказоидов (см. табл. 3). То же было показано нами при сравнении с другими популяциями [8].

Анализ частот встречаемости групп HLA-лигандов для двухдоменных KIR-рецепторов выявил значительные отличия русской от других кавказоидных популяций. В обследованной нами группе была обнаружена более высокая частота встречаемости аллелей группы HLA-C1, по сравнению с другими представленными популяциями, за исключением Дании и Финляндии (рис. 1). Имеющиеся в нашем распоряжении данные о распределении со-

четаний KIR2DL2/3 + HLA-C1 показали различия с популяциями Чехии ($\chi^2 = 4,90$; $p < 0,05$) и кавказоидов США ($\chi^2 = 8,49$; $p < 0,01$).

Кроме того, была выявлена более высокая, по сравнению с большинством кавказоидных популяций, частота встречаемости аллелей, входящих в группу HLA-C2, которые несут в позиции 80 остаток лизина и служат лигандами для KIR2DL1 и KIR2DS1 (рис. 2). HLA-лиганды этой группы также имеют высокую частоту встречаемости в популяциях Дании и Финляндии. У жителей Италии и Португалии они встречаются несколько реже, чем в русской популяции, но это различие не достигает статистической значимости.

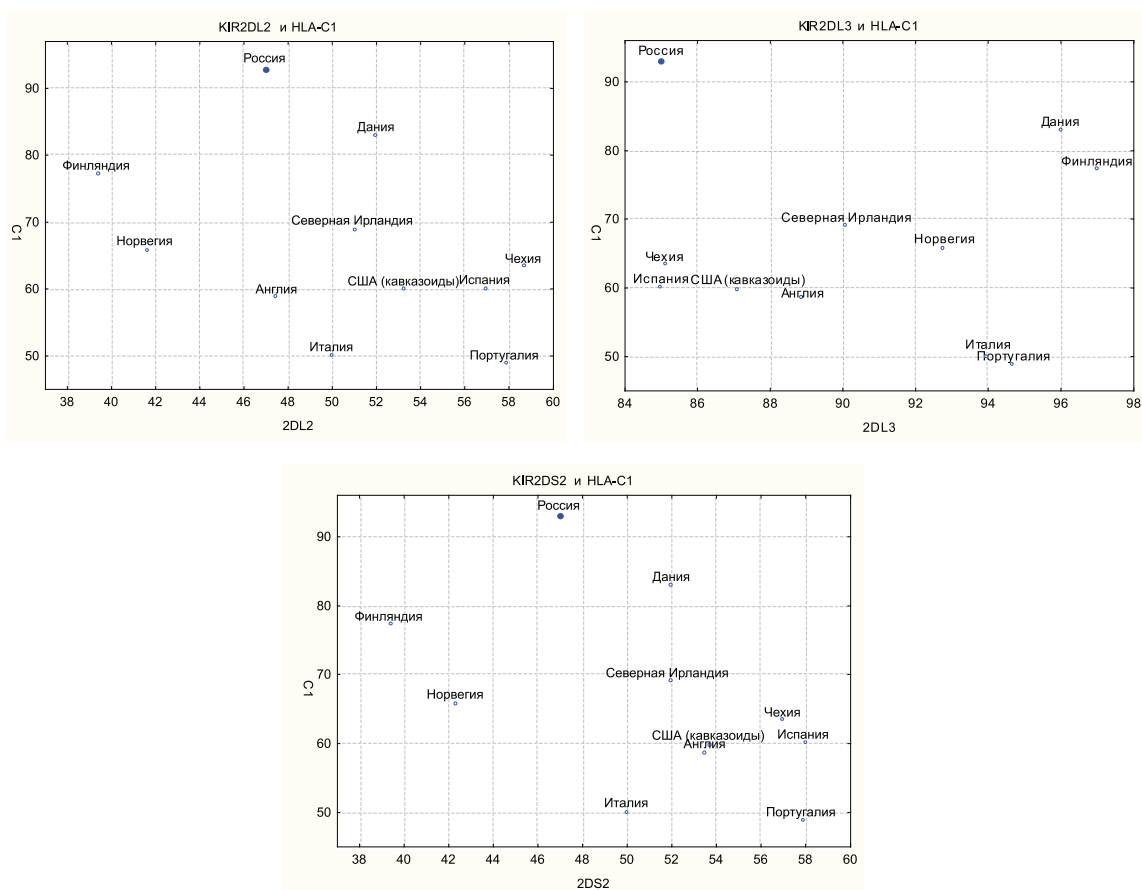


Рис. 1. Сопоставление частот встречаемости генов KIR2DL2/3, KIR2DS2 и HLA-C1 в русской и других кавказоидных популяциях [1, 2, 7]

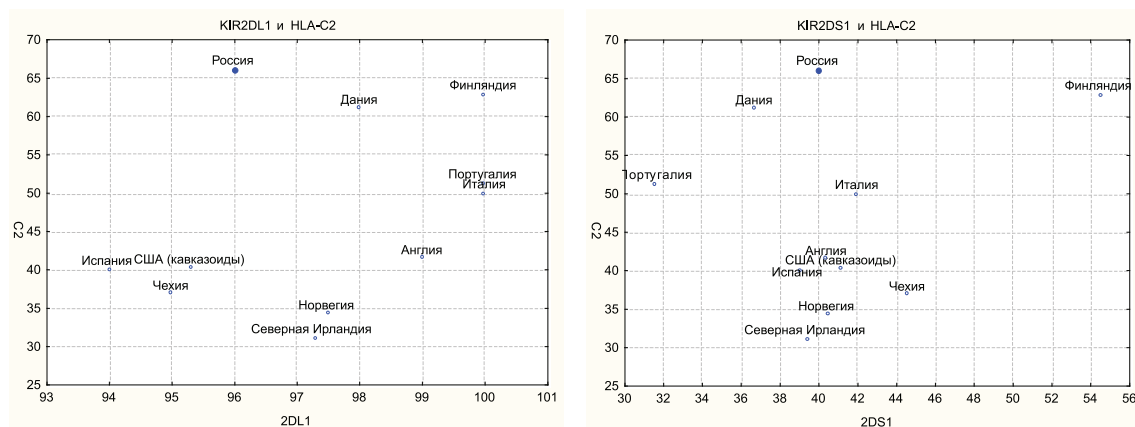


Рис. 2. Сопоставление частот встречаемости генов KIR2DL1, KIR2DS1 и HLA-C2 в русской и других кавказоидных популяциях [1, 2, 7]

Не было выявлено статистически значимых отличий в распределении HLA-Bw4 по сравнению с большинством других кавказоидных популяций (рис. 3).

Заключение

Полученные нами данные позволили выявить следующие особенности распределения иммуноглобулинподобных рецепто-

ров киллерных клеток и их HLA-лигандов в русской популяции:

1. Частоты встречаемости KIR-генов и пар KIR-рецептор/HLA-лиганд могут существенно различаться друг от друга. Так, частота гена KIR2DL1 составляет 96%, а пары KIR2DL1 + HLA-C2 – 63% ($\chi^2 = 33,41$; $p_c < 0,0001$); гена KIR3DL1 – 96%, а комбинации KIR3DL1 + HLA-Bw4 –

60% ($\chi^2 = 37,76; p_c < 0,0001$); гена KIR3DL2 – 100%, а сочетания KIR3DL2 + HLA-A3/11 – 35% ($\chi^2 = 96,30; p_c < 0,0001$). Таким образом, встречаемость функционально активного KIR-рецептора может быть значитель-

но ниже, чем кодирующего его гена, что необходимо учитывать при оценке вклада KIR-системы в развитие иммунного ответа, определении предрасположенности или резистентности к ряду заболеваний.

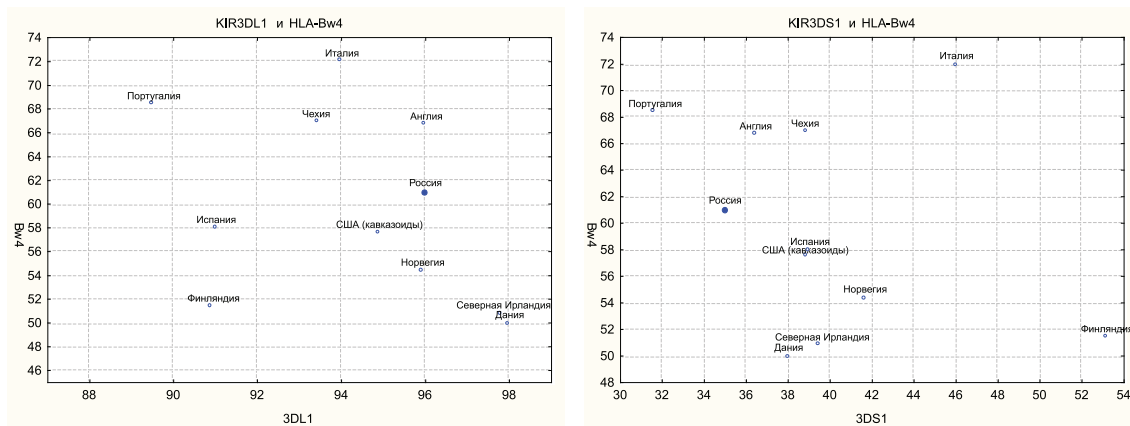


Рис. 3. Сопоставление частот встречаемости генов KIR3DL1, KIR3DS1 и HLA-Bw4 в русской и других кавказоидных популяциях [1, 2, 7]

2. Сопоставление полученных нами результатов с литературными данными показало, что распределение ингибирующих двухдоменных KIR-рецепторов в русской популяции, в целом, сходно с таковым в других популяциях кавказоидов. Однако обращает на себя внимание обнаруженная нами значительно более высокая, по сравнению с большинством европейских популяций, частота лиц, гетерозиготных по группам лигандов для этих рецепторов, и, особенно, более высокая частота аллотипов группы HLA-C1, что приводит к повышению частоты встречаемости функционально активных пар KIR2DL2/3 + HLA-C1. Эти данные необходимо учитывать при оценке генетически детерминированных особенностей цитолитической активности естественных киллеров в русской популяции и изучении ассоциативных связей KIR-генов с различными заболеваниями.

Список литературы

1. Receptor-ligand analyses define minimal killer cell Ig-like receptor (KIR) in humans / Z. Du, D.W. Gjertson, E.F. Reed, R. Rajalingam // Immunogenetics. – 2007. – Vol. 59. – P. 1–15.
2. Report from the killer immunoglobulin-like receptor (KIR) anthropology component of the 15th International Histocompatibility Workshop: worldwide variation in the KIR loci and further evidence for the co-evolution of KIR and HLA / J.A. Hollenbach, A. Meenagh, C. Sleator, C. Alaez, et al. // Tissue Antigens. – 2010. – Vol. 76. – P. 9–17.
3. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS / M.P. Martin, X. Gao, J.H. Lee et al. // Nature Genetics. – 2002. – Vol. 31. – P. 429–434.

4. Middleton D., Gonzalez F. The extensive polymorphism of KIR genes // Immunology. – 2009. – Vol. 129. – P. 8–19.

5. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival // Nature Reviews. Immunology. – 2005. – Vol. 5. – P. 201–214.

6. Distribution of KIR genes in the Czech population / Y. Pavlova, L. Kolesar, I. Striz et al. // International Journal of Immunogenetics. – 2008. – Vol. 35. – P. 57–61.

7. Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA / R.M. Single, M.P. Martin, X. Gao et al. // Nature Genetics. – 2007. – Vol. 39, №9. – P. 1114–1119.

8. KIR genes in Russian population from Northwest region / I.V. Sokolova, L.N. Bubnova, I.E. Pavlova, S.S. Bessmeltsev // In: 2011 KIR Workshop. – Tammsvik, Sweden. – June 15-17, 2011, Abstracts B6, P. 20.

9. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors / C.A. Stewart, F. Laugier-Anfossi, F. Vely et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – Vol. 102, №37. – P. 13224–13229.

10. Vilches C., Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity // Annual Reviews of Immunology. – 2002. – Vol. 20. – P. 217–251.

Рецензенты:

Капустин С.И., д.б.н., руководитель лаборатории биохимии ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА, г. Санкт-Петербург;

Калинина Н.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, начальник НИО клинической иммунологии Всероссийского центра экстренной радиационной медицины им. А.М. Никитина МЧС России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 616.65-002-613.25:616.06

АБАКТЕРИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У МУЖЧИН КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА**¹Тюзиков И.А., ²Иванов А.П.**¹Медицинский Центр диагностики и профилактики, Ярославль, e-mail: ymc2003@list.ru;²ГОУВПО «Ярославская государственная медицинская академия», Ярославль, e-mail: rector@yma.ac.ru

В результате исследования показано, что течение СХТБ/ХП-III происходит на фоне высокой частоты ожирения (29,6%), повышенного тонуса симпатической нервной системы (62,9%) и активации системы перекисного окисления липидов плазмы крови (100%), между которыми прослеживаются достоверные корреляционные связи. Сформулирована рабочая гипотеза, согласно которой ожирение у мужчин и ассоциированные с ним системные реакции симпатической гиперактивности и гиперпероксидации могут играть существенную роль в патогенезе СХТБ/ХП. Это позволяет рассматривать СХТБ/ХП-III как междисциплинарную комплексную проблему мужского здоровья и пересмотреть существующую узкопрофильную точку зрения на его патогенез, диагностику и лечение.

Ключевые слова: ожирение, оксидативный стресс, симпатическая гиперактивность, СХТБ/ХП**ABACTERIAL CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME AT MEN AS MULTIDISCIPLINARY PROBLEM****¹Tyuzikov I.A., ²Ivanov A.P.**¹Medical Centre of Diagnostics and Preventive Maintenance, Yaroslavl, e-mail: ymc2003@list.ru;²Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: rector@yma.ac.ru

It was shown in the result of Study that clinical current of the Chronic Pelvic Pain Syndrome / Chronic Prostatitis-III (CPPS/CP-III) at men occurs on a background of high frequency of obesity (29,6%), systemic sympathetic overactivity (62,9%) and activation of system of lipid peroxidation of the blood plasma (100%). The correlation analysis has revealed authentic positive communications between them. The working hypothesis was stated, according to which the obesity at men and the system reactions, associated with systemic sympathetic overactivity and lipid blood hyperperoxidation can play essential role in pathogenesis of CPPS/CP-III. It allows to consider Chronic Pelvic Pain Syndrome / Chronic Prostatitis (CPPS/CP) as the multidisciplinary complex problem of man's health and reconsider the existing narrowly profile point of view on its pathogenesis, diagnostics and treatment.

Keywords: obesity, oxidative stress, sympatric overactivity, CPPS/CP

Сегодня приходит новое понимание того, что гормонально-метаболический дисбаланс оказывает существенное влияние на патогенез и клиническое течение многих урологических заболеваний у мужчин [2, 3, 6, 7, 8, 9]. Метаболический синдром, включающий в себя многочисленные находящиеся во взаимосвязи сосудистые и обменные факторы (ведущими из которых являются ожирение и инсулинорезистентность, а у мужчин – еще и низкий уровень тестостерона крови), согласно клиническим и экспериментальным данным последних лет, оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболеваний предстательной железы [4, 5, 10].

Исследования по изучению патофизиологической роли компонентов метаболического синдрома в патогенезе синдрома хронической тазовой боли/хронического простатита (СХТБ/ХП) начались сравнительно недавно, но уже имеющиеся данные, очевидно, позволяют в недалеком будущем посмотреть на это заболевание с точки зрения междисциплинарного подхода, что поможет преодолеть существующие труд-

ности его традиционной диагностики и лечения [1, 4, 9, 10].

Цель исследования. Изучить частоту и патофизиологические корреляции между некоторыми компонентами метаболического синдрома (ожирение и системный оксидативный стресс) у больных с синдромом хронической тазовой боли/хроническим простатитом (СХТБ/ХП) категории III (по классификации NIH, 1995).

Материал и методы исследования

Обследовано 250 больных СХТБ/ХП-III. В качестве контрольной группы использовали результаты обследования 30 здоровых мужчин, не имевших урологического анамнеза и жалоб специфического характера в анамнезе или на момент проведения исследования.

Диагноз СХТБ/ХП категории IIIA (воспалительный СХТБ/ХП) выставлялся на основании следующих критериев: наличие периодического или постоянного болевого синдрома в нижних отделах живота, тазовой области, промежности, мошонке в течение не менее 3 месяцев подряд с/без СНМП; наличие повышенного содержания лейкоцитов (> 10 в поле зрения) при микроскопическом исследовании секрета предстательной железы; отрицательные результаты микробиологических исследований простатокульту-

ры в отношении доказанных возбудителей бактериального СХТБ/ХП.

Диагноз СХТБ/ХП категории IIIB (невоспалительный СХТБ/ХП) выставлялся на основании следующих критериев: наличие периодического или постоянного болевого синдрома в нижних отделах живота, тазовой области, промежности, мошонке в течение не менее 3 месяцев подряд с/без СНМП; нормальное содержание лейкоцитов (< 10 в поле зрения) при микроскопическом исследовании секрета предстательной железы; отрицательные результаты микробиологических исследований простатокультуры в отношении доказанных возбудителей бактериального СХТБ/ХП. В соответствии с указанными критериями диагноз (EAU, 2010) из 250 больных, включенных в исследование, у 110/250 (44,0%) больных установлен диагноз воспалительного СХТБ/ХП-IIIА, у 140/250 (56,0%) больных установлен диагноз невоспалительный СХТБ/ХП-IIIВ.

Критериями включения в настоящее исследование явились:

- наличие клинической симптоматики СХТБ/ХП;
- возраст больных до 60 лет;
- длительность эпизода заболевания не менее 3 месяцев на момент проведения исследования;
- отсутствие какой-либо предшествующей терапии данного заболевания в течение не менее 1 месяца до начала исследования;
- отсутствие в анамнезе травм и/или операций на органах малого таза и /или позвоночника (возможные причины нейрогенной дисфункции органов малого таза);
- отсутствие неврологического заболевания;
- уровень ПСА не более 4 нг\мл;
- объем предстательной железы по УЗИ не более 30 см³.

Среди больных СХТБ/ХП-IIIА ($n = 110$) преобладали больные в возрасте 20–30 лет (28,2% больных) и 31–40 лет (32,7% больных). Среди больных СХТБ/ХП-IIIВ подавляющее большинство составили мужчины в возрасте 31–50 лет (71,5% больных). В общей возрастной структуре заболевания преобладали мужчины среднего возраста (31–50 лет), они составили вместе 65,2% от общего количества больных СХТБ/ХП-III. Длительность заболевания в обеих группах сравнения колебалась от 3 до 12 лет, составив в среднем $7,8 \pm 2,1$ лет.

Всем больным диагноз «СХТБ/ХП-III» был установлен на основании стандартных и рекомендованных в настоящее время урологических тестов (EAU, 2010). Кроме этого, всем больным с окружностью талии ≥ 94 см выставлялся диагноз «Абдоминальное ожирение» (критерии метаболического синдрома IFD, 2005). В качестве простого клинического маркера оценки функционального состояния вегетативной нервной системы использовали кожную штриховую пробу (кожный дермографизм) на надплечье и передней поверхности грудной клетки. Для оценки состояния прооксидантной системы крови изучали уровень протеолитической активности плазмы крови (ПАК) (метод по накоплению тирозина (количественное определение с реактивом Фолина) при 30-минутной инкубации сыворотки крови с белками донорской плазмы) (Прийма О.Б., 1995). Протеолитическая активность плазмы крови выражалась в у.е. Статистические данные обрабатывались с помощью стандартной программы Statistica 6.0. Корреляционный

анализ проведен с использованием критерия Пирсона для количественных величин (г-критерий). Статистически достоверными считались показатели при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Измерение окружности талии позволило поставить диагноз «Абдоминальное ожирение» 26/110 (23,6%) больным воспалительным СХТБ/ХП-III и 48/140 (34,3%) больным невоспалительным СХТБ/ХП-III. Нормальную окружность талии имели 176 (70,4%) больных СХТБ/ХП-III, при этом среди больных воспалительным СХТБ/ХП-III доля больных без ожирения составила 76,4% (84/110 больных), а доля больных с невоспалительным СХТБ/ХП-III без ожирения достигала только 65,7% (92/140 больных). Различие в частоте абдоминального ожирения оказалось статистически недостоверным ($p < 0,1$). Частота умеренного ожирения (окружность талии 94–102 см) оказалась примерно одинаковой в обеих сравниваемых группах.

Исследования кожного дермографизма показали, что для большинства больных СХТБ/ХП-III был характерен белый вариант кожного дермографизма, который указывал на преобладание вазоконстрикторных реакций сосудов кожи, обусловленных повышенным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы ($p < 0,05$).

При этом доля больных с красным дермографизмом в группе невоспалительного СХТБ/ХП-III была недостоверно меньше в 2 раза, чем в группе больных воспалительным СХТБ/ХП-III (12,8% во второй группе против 25,4% в первой группе, $p < 0,1$), а количество больных со смешанной сосудистой реакцией было в обеих группах примерно одинаково. Красный дермографизм кожи указывал на преобладание парасимпатических трофических влияний на кожные сосуды.

Таким образом, больные невоспалительным СХТБ/ХП-III достоверно отличались от больных воспалительным СХТБ/ХП-III более высокой частотой внутренней симпатической вегетативной гиперактивности ($p < 0,05$).

При исследовании протеолитической активности плазмы крови у 20 больных СХТБ/ХП-IIIА и 20 больных СХТБ/ХП-IIIВ получены данные, которые свидетельствовали о существенном повышении активности системы перекисного окисления липидов у больных второй группы в сравнении с первой ($p < 0,05$). У больных обеих групп сравнения отмечалось достоверное

повышение протеолитической активности плазмы крови в отношении группы контроля ($p < 0,05$). У больных СХТБ/ХП-IIIА наблюдалось умеренное повышение протеолитической активности плазмы крови, а частота абсолютно высоких уровней показателя протеолитической активности плазмы крови у этих больных составила 40,0 % (8/20 больных).

В то же время для больных СХТБ/ХП-IIIВ было характерно существенное повышение протеолитической активности плазмы крови, которое достоверно отличалось как от показателей первой группы, так и от группы контроля ($p < 0,05$). Высокие абсолютные показатели протеолитической активности плазмы крови наблюдались у 65,0 % (13/20) больных данной группы ($p < 0,05$).

В первой группе с увеличением возраста больных протеолитическая активность плазмы крови изменялась недостоверно ($p > 0,1$), в то же время у больных второй группы была отмечена тенденция к усилению протеолитической активности плазмы крови у больных старшей возрастной группы в сравнении с больными более молодого возраста (до 40 лет) ($p < 0,05$).

Результаты исследования системы перекисного окисления липидов позволили предположить, что клиническое течение СХТБ/ХП-IIIВ происходило в условиях активации системы перекисного окисления липидов крови, которая носила преимущественно системный характер (системный оксидативный стресс). Системная гипероксидация ассоциировалась с системной симпатической гиперактивностью, о чем свидетельствовали результаты исследования кожного дермографизма, которые продемонстрировали повышенный тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы в среднем у 62,9 % больных СХТБ/ХП-III. При этом частота гиперсимпатикотонии у больных СХТБ/ХП-IIIА составила 57,3 %, а у больных СХТБ/ХП-IIIВ – 68,6 % соответственно ($p > 0,05$).

С учетом более высокой частоты (в 2,1 раза) встречаемости абдоминального ожирения у больных второй группы и достоверно более высокими показателями протеолитической активности плазмы крови у этих больных можно предполагать, что системный оксидативный стресс связан у них с ожирением. Это доказал корреляционный анализ, который продемонстрировал более высокие показатели протеолитической активности плазмы крови у больных СХТБ/ХП-IIIВ

с более выраженным ожирением по сравнению с больными СХТБ/ХП-IIIА ($n = 20$; $r = +0,108$; $p < 0,05$).

Это дает основания предполагать, что в патогенезе системного оксидативного стресса у больных СХТБ/ХП-IIIВ существенное значение имеют факторы абдоминального ожирения, с увеличением выраженности которого лабораторные признаки системного оксидативного стресса нарастают. Очевидно, что выявленное увеличение протеолитической активности плазмы крови у больных СХТБ/ХП-IIIВ в старших возрастных группах может быть объяснено более выраженным влиянием абдоминального ожирения при его длительном сохранении у больного на показатели перекисного окисления липидов крови.

Заключение

В ходе настоящего исследования у больных СХТБ/ХП-III проведен комплекс диагностических мероприятий, который включал не только традиционные урологические тесты, но и ряд исследований, которые позволили изучить особенности вегетативного и метаболического статуса этих больных. В рутинной урологической практике повседневно эти исследования, к сожалению, не используются. Однако именно они позволили выявить новые системные метаболические механизмы, которые, являясь достаточно хорошо известными и изученными в классической концепции метаболического синдрома, применительно к урологическим заболеваниям, в настоящее время не рассматриваются и практически не изучены. Клиническая картина СХТБ/ХП-III разворачивается на фоне системного метаболического дисбаланса, что позволяет рассматривать эту пока исключительно урологическую проблему как урогенитальную форму метаболического синдрома с патогенезом, во многом схожим с современной метаболической концепцией патогенеза соматических заболеваний человека, с той только разницей, что точкой приложения эффектов метаболических факторов являются преимущественно органы пузырно-простатического комплекса.

Очевиден факт, что пути рационального и эффективного управления СХТБ/ХП лежат сегодня не в узкоспециализированном подходе к данной проблеме, а на рубеже междисциплинарности и полиэтиологичности в рамках доказательной медицины.

Список литературы

1. Коган М.И. Синдром хронической тазовой боли / ХП III: текущая точка зрения Ростовского медицинского университета / М.И. Коган, И.И. Белоусов, А.В. Шангичев // Мужское здоровье: материалы IV Всероссийского Конгресса. – М., 2008. – С. 101–104.
2. Корнеев И.А. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И.А. Корнеев, С.Ю. Глазнева // Мужское здоровье: материалы IV Всероссийского Конгресса. – М., 2008. – С. 49–50.
3. Курникова А.А. Взаимосвязь метаболических параметров и факторов воспаления при возрастном гипогонадизме / А.А. Курникова, Л.М. Шукшина // Мужское здоровье: материалы VI Российского конгресса с международным участием. – М., 2010. – С. 305–6.
4. Лоран О.Б. Наше понимание хронического простатита // О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкар, А.С. Сегал // Фарматека. – 2002. – № 10. – С. 69–75.
5. Чупрына П.С. Доброкачественная гиперплазия простаты, осложненная ОЗМ, и уровень тестостерона крови / П.С. Чупрына, В.И. Деревянченко, С.В. Щелков // Мужское здоровье: материалы IV Всероссийского Конгресса. – М., 2008. – С. 66–67.
6. Corona G. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases / G. Corona, E. Manucci, G. Forti, M. Maggi // Int. J. Androl. – 2009. – № 32. – P. 587–558.
7. Demir O. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir, K. Akgul, Z. Akar // Aging Male. – 2009. – № 12. – P. 29–34.
8. Fibbi B. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia / B. Fibbi, G. Penna, A. Morelli // Int. J. Androl. – 2010. – № 33. – P. 475–488.
9. Kupelian V. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey / V. Kupelian, K.T. McVary, S.A. Kaplan // J. Urol. – 2009. – № 182. – P. 616–624.
10. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, A. Rademaker, G.L. Lloyd, P. Gann // J. Urol. – 2005. – № 174(4), Pt. 1. – P. 1327–1433.

Рецензенты:

Сафаров Р.М., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом ФГУ «НИИ урологии» МЗиСР, г. Москва;

Стрельников А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии Ивановской государственной медицинской академии, г. Иваново.

Работа поступила в редакцию 10.10.2011.

УДК: 616.61-006

ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ АНОМАЛИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Фролова В.Е., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Шубин Б.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздравсоцразвития, Ростов-на-Дону, e-mail: demidova.66@bk.ru

В статье обобщены результаты томографического исследования сосудистых аномалий у больных раком почки. Добавочные и aberrantные сосуды, извитость артерий, бляшки, ограничивающие просвет почечных артерий, были обнаружены с высокой частотой как на стороне патологии, так и контрлатеральной стороне. Наличие сосудистых аномалий необходимо учитывать при выработке тактики нефрэктомии при хирургическом лечении. На стороне планируемой нефрэктомии дополнительные почечные артерии, извитой ход артерии, атеросклеротические кальфицированные и гиподенсивные мягкие бляшки могут затруднять ход операции. На контрлатеральной стороне сосудистые аномалии с высоким сосудистым сопротивлением току крови могут быть причинами функциональной несостоятельности единственной почки в послеоперационный период. Высокий риск развития хронической почечной недостаточности после нефрэктомии требует проведения стентирования почечных артерий до нефрэктомии.

Ключевые слова: рак почки, сосудистые аномалии, добавочные артерии, aberrantные сосуды

INCIDENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF VASCULAR ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER VASCULAR ANOMALIES OF THE KIDNEY CANCER PATIENTS

Frolova V.E., Maximov A.Y., Demidova A.A., Shubin B.V.

Rostov Institute of cancer research, Rostov-on-Don, e-mail: demidova.66@bk.ru

This article summarizes the results of the study of vascular anomalies of the number of patients with kidney cancer. Incremental and aberrant vessels, tortuosity arteries, limiting kidney artery lumen were found with high frequency side and pathology, and on the opposite party. The presence of vascular anomalies should be taken into account when formulating tactics nephrectomy to surgical treatment. On the side of the planned additional renal artery nephrectomy, twisted atherosclerotic artery, hard and hypodense soft plaque might hamper the progress of the operation. On the contralateral side of vascular anomalies with high current blood vascular resistance may be causes of functional insolvency only buds in the postoperative period. High risk of developing chronic renal failure after nephrectomy renal artery stenting requires up to nephrectomy.

Keywords: kidney cancer, vascular anomalies, incremental artery, aberrant vessels

На современном этапе развития онкологии проблема двустороннего асинхронного рака почек привлекла внимание к необходимости тщательного обследования почки, ее кровоснабжения не только на стороне опухолевого поражения, но и контрлатерально [1]. Причинами этого обстоятельства являются случаи асинхронного билатерального рака в 2,1 % наблюдений [1], неблагоприятные последствия после односторонней нефрэктомии при наличии факторов риска ХПН (возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, рецидивирующий пиелонефрит единственной почки) [2, 4]. В исследованиях, направленных на изучение состояния больных раком почки после нефрэктомии, учитываются многие системные и местные факторы, влияющие на деятельность единственной почки, но отсутствуют данные о влиянии топографо-анатомических и функциональных условий кровоснабжения почки, находящейся контрлатерально опухолевому процессу. В связи с этим целью работы явилось изучить частоту билатеральных сосудистых анома-

лий почек при одностороннем раке почки и определить их клиническое значение.

Материал и методы исследования

Биометрические параметры почек и почечных артерий были изучены в группе больных ($n = 63$), у которых был диагностирован рак правой почки. Возраст пациентов составил $65,6 \pm 1,7$ лет. В клинической группе мужчин было 38 (60,3 %), а женщин – 25 (39,7 %). Локализация рака правой почки в верхнем полюсе составила 17,3 % ($n = 19$), в среднем сегменте – 18,2 % ($n = 20$), а в нижнем полюсе – 21,8 % ($n = 24$). У больных раком почки до оперативного лечения проводили эхоангиографию органов с доплеровским исследованием почечного кровотока и мультиспиральную компьютерную томографию. С помощью компьютерной томографии выявляли наличие сосудистых аномалий в ипси- и контрлатеральной почке: наличие добавочных и aberrantных сосудов, бляшек в устье почечных артерий, извитого хода сосудов, аномалий отхождения артерий. Добавочные сосуды входили в почку в области ее ворот и отходили от брюшной аорты или от подвздошных сосудов. Aberrantные артерии входили в почку помимо ее ворот и отходили от аорты или от основных стволов почечных артерий.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Справа к почке на ипсилатеральной стороне с опухолью в 63,5% подходила одна ветвь почечной артерии, несколько сосудистых ветвей направлялись к почке в 36,5% (табл. 1). Причем две ветви выявлялись в 27%, три ветви – в 6,3%, а четыре и пять ветвей в 1,6% в каждом случае. К левой почке одиночная левая почечная артерия подходила в 85,7%. Две сосудистые ветви слева определялись в 7,9%, три и четыре ветви – по 3,2%. Несколько сосудистых ветвей слева суммарно встречались в 14,3% (см. табл. 1). Число больных, имеющих единственный артериальный ствол слева было большим, чем справа ($p < 0,05$). На общепопуляционном уровне несколько ветвей почечных артерий встречается у 30% людей [3]. Следовательно, у больных с правосторонним раком почки возрастало количество наблюдений кровоснабжения почек за счет нескольких сосудистых ветвей.

Таблица 1

Количество ветвей, кровоснабжающих правую и левую почку у больных клинической группы

Количество ветвей	Правая почка		Левая почка	
	Абс.	%	Абс.	%
Одна ветвь	40	63,5	54	85,7*
Две ветви	17	27	5	7,9*
Три ветви	4	6,3	2	3,2
Четыре ветви	1	1,6	2	3,2
Пять ветвей	1	1,6	-	-

Примечание: * – достоверные отличия между параметрами при $p < 0,05$.

Среди дополнительных сосудистых ветвей у больных клинической группы aberrантные артерии справа встречались в 25,4%, а слева – в 12,7%. Aberrантные почечные артерии отходили от аорты или реже – от основных стволов почечных артерий и входили в почку помимо ее ворот. Верхнеполюсные aberrантные почечные артерии, как справа, так и слева, отходящие, как правила от основного ствола почечной артерии, встречались чаще нижнеполюсных, отходящих от аорты. У одного пациента aberrантная почечная артерия отходила от верхней брыжеечной артерии.

У больных клинической группы справа добавочные почечные артерии на стороне опухоли встречались в 20,6%, а слева – в 3,2%. Добавочные почечные артерии входили в почку в области ее ворот и отходили от брюшной аорты и лишь у одного больного – от правой подвздошной артерии.

Варианты расположения дополнительных почечных артерий у больных клинической группы с формированием различных пространственных объединений почечной артерии, aberrантных и дополнительных артерий и их частота отражены в табл. 2.

Таблица 2

Пространственный паттерн aberrантных артерий у больных клинической группы по порядку расположения сосудов

Паттерн расположения aberrантных артерий	ППА		ЛПА	
	Абс.	%	Абс.	%
1-я ветвь	4	6,3	1	1,6
2-я ветвь	6	9,5	3	4,8
1-я, 3-я ветви	3	4,8	2	3,2
2-я, 3-я ветви	1	1,6	0	-
1-я, 3-я, 4-я ветви	1	1,6	1	1,6
1-я, 2-я, 4-я, 5-я ветви	1	1,6	0	-
Суммарное количество aberrантных ветвей в верхнем полюсе	19	30,2*	9	14,3
Суммарное количество aberrантных ветвей в нижнем полюсе	8	12,7	4	6,3
В комплексе с добавочной артерией				
1-я, 4-я – aberrантные артерии, 3-я ветвь – добавочная артерия	0	-	1	1,6

Примечание: * – достоверные отличия между параметрами при $p < 0,05$.

Одна либо две ветви aberrантных артерий дополнительно к основному артериальному стволу встречались чаще, чем рассыпной тип множественных сосудов (см. табл. 2). Множественные почечные артерии являются причиной формирования в органе пограничных зон с недостаточно развитой артериальной сетью [5]. Секторальное удаление опухоли почки с оставлением почечной ткани, в кровоснабжении которой ключевую роль играют дополнительные почечные сосуды (aberrантные или добавочные), может привести к формированию ишемии почечной паренхимы и вторичному сморщиванию почек. Кроме того, добавочный или aberrантный дилатированный сосуд может явиться причиной вазоуретерального конфликта, когда отток из верхних мочевых путей нарушается благодаря наличию расположенного вплотную к стенке мочеточника, пересекающего и давящего на мочеточник сосуда с развитием

гидронефроза. Поэтому при формировании оперативной тактики необходимо учитывать наличие сосудистых аномалий как на стороне поражения, так и контрлатерально. Кроме того, множественные почечные артерии могут затруднять ход операции.

Другим сосудистым феноменом, часто встречающимся у больных раком почек, являлась извитость основного артериального ствола. У больных клинической группы извитость почечных артерий, повышающая сопротивление току крови, была частым явлением как справа (60,3%), так и слева (57,1%).

Кроме извитости сосудистого дерева, сопротивление току крови повышали бляшки, связанные со стенкой почечной артерии. Обызвестленная бляшка устья правой почечной артерии встречалась в 33,3%, а левой почечной артерии – в 23,8%. Обызвестленная циркулярная бляшка устья со значительным гемодинамическим ограничением кровотока встречалась гораздо реже – в 3,2% как справа, так и слева. Мягкая бляшка устья наблюдалась у одного больного в правой почечной артерии. В клинической группе атеросклеротические бляшки почечных артерий явились причиной гемодинамически значимого сужения просвета артерий с ограничением кровотока чаще справа. Умеренный стеноз (50–70% сужения) справа встречался в 28,6%, а слева – в 23,8%. Стеноз высокой степени (> 70% сужения) встречался только справа у 3 больных (4,8%).

Итак, у больных с односторонним раком почки чаще, чем на общепопуляционном уровне, наблюдались сосудистые аномалии как на стороне опухоли, так и на противоположной стороне, заключающиеся в наличии дополнительных почечных артерий (аберрантных и/или добавочных), аномалиях отхождения почечных сосудов от аорты, выраженной извитости сосудов, наличии обызвестленных или мягких, включая циркулярных, бляшек устья почечных артерий, гемодинамически значимых стенозов. Компьютерная томография почек и их сосудов позволила выявить особенности сосудистой геометрии почечных артерий. При выработке операционной тактики у больных раком почки билатеральные характеристики кровоснабжения органов важны как при планировании объема операции на стороне новообразования, так и на противоположной стороне для профилактики ишемических изменений единственной почки. Сосудистые аномалии не только затрудняют

оперативную технику, но и являются основой формирования тканевых зон в почках с низким циркуляторным обеспечением, проблем с уродинамикой ввиду ограничения оттока мочи по верхним мочевым путям. Следовательно, томографические параметры кровоснабжения почек необходимо учитывать как при выработке оперативной тактики, так и для профилактики функциональной недостаточности единственной почки в дальнейшем.

Выводы

1. При правосторонней локализации рака почки у больных выявлена высокая частота двухсторонних сосудистых аномалий.
2. На стороне планируемой нефрэктомии дополнительные почечные артерии, извитой ход артерии, атеросклеротические кальфицированные и гиподенсивные мягкие бляшки могут затруднять ход операции. На контрлатеральной стороне сосудистые аномалии с высоким сосудистым сопротивлением току крови могут быть причинами функциональной несостоятельности единственной почки в послеоперационный период.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Левко А.А. Двусторонний асинхронный рак почек // Онкоурология. – 2010. – №2. – С. 14–21.
2. Лапшаева Т.В. Функциональное состояние единственной почки после нефрэктомии по поводу рака // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, №3. – С. 78.
3. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. – М.: Видар-М, 2006. – 720 с.
4. Орлова Г.М. Факторы риска ускоренного прогрессирования почечной недостаточности у урологических больных // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, №4. – С. 434–436.
5. Хофер М. Цветовая дуплексная сонография. – М.: Медицинская литература, 2007. – С. 108.

Рецензенты:

Касаткин В.Ф., чл.-корр. РАМН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор, зав. торакоабдоминальным отделением ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону;

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 159.9:61+616.89

СОСТОЯНИЕ СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ, РЕАЛЬНОЕ И ИДЕАЛЬНОЕ «Я» БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ И С ПЕРЕЛОМАМИ В ПРОЦЕССЕ ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ

Хвостова С.А.*Курганский государственный университет, Курган, e-mail: official@kgsu.ru*

Состояние ситуационной тревожности у больных остеопорозом и с переломами изучали по тесту С. Спилбергера, психологию личности – по Т. Лири. В первые дни после травмы тревожность была высокой, менялось содержание элементов тревожного ряда – преобладало ощущение собственно тревожности и внутренней напряженности. Отмечены элементы нерешительности, уклончивости и астеничности. В конце лечения тревожность была умеренной. После снятия аппарата Илизарова – низкой. Соотношение различных компонентов содержания личности в процессе лечения характеризовали: внутренняя противоречивость, нерешительность, податливость, непоследовательность. Больным была свойственна борьба мотивов самодтверждения в группе, а также озабоченность мнением окружающих о себе. Реальное и идеальное «Я» нередко вступали в конфликт, что служило внутренним побуждением к действию.

Ключевые слова: ситуационная тревожность, психология личности, остеопороз, переломы

STATE OF SITUATIONAL ANXIETY, REAL AND IDEAL «I» WITH OSTEOPOROSIS AND FRACTURES IN THE PROCESS OF REHABILITATION

Chvostova S.A.*Kurgan State University, Kurgan, e-mail: official@kgsu.ru*

State of situational anxiety in patients with osteoporosis and fractures were the dough with a S, psychology of personality T. Leary. In the first days after the injury, anxiety was high, changed content of elements in an alarming number of prevailing feeling the anxiety-and internal tensions. Noted elements of indecision, evasiveness and astenichnosti. At the end of the treatment of anxiety was moderate. After removing the Ilizarov apparatus is low. The ratio of the various components of the identity in the process of treatment described: internal contradictions, hesitations, give, the inconsistency. Sick was one of the struggle of self-assertion in the group, as well as the concerns the others. The real and the ideal selves often conflict that served as the internal motivation to act.

Keywords: situational anxiety, psychology of personality, osteoporosis, fractures

Число случаев остеопороза и его симптома – переломов непрерывно растет, так как население повсеместно стареет. Это создает у людей стрессовую ситуацию [3]. Они отмечают болевой синдром и напряжение мышц, а иногда и психосоматические реакции – повышение АД, изменения функций желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Появляется реакция со стороны личности в виде тревожной мнительности и угнетенного состояния (депрессии), слабодушия, отчаяния, страха за будущее, неудовлетворенность своим состоянием. Чем тяжелее выражен остеопороз, тем в большей мере изменяется личность, так как в основе каждой черты лежит свой, характерный для данного человека, тип процесса возбуждения в коре головного мозга. Изменение психологических реакций после травм приводит к подключению механизмов адаптации к необычным условиям [7]. Эти механизмы регулируются и под влиянием личностных мотивов – иногда необходимость сохранения профессиональной пригодности. Важна субъективная оценка трудностей лечения переломов и достигнутого конечного результата [9]. В условиях лечения они проявлялись в характерных способах восприятия, пережи-

ваний, в том числе и приспособительного поведения [10]. Здесь велика роль помощи психолога [8]. Она необходима и после лечения, в процессе приобщения человека к полноценной жизни в социальном и трудовом аспектах [9].

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 480 людей в возрасте 60–75 лет, больных остеопорозом и с переломами. Наиболее эффективным методом реабилитации являлся чрескостный остеосинтез по Г.А. Илизарову, так как он обеспечивал подвижность больных с первых же дней после перелома. Тестирование проводили при поступлении, во время лечения и через 3–12 месяцев после него (в этом случае использовали анкеты, которые высылали по месту жительства).

Для характеристики ситуационной тревожности использовали методику С. Спилбергера–Ханина. При оценке психологии личности по опроснику Т. Лири учитывали два фактора: доминирование-подчинение и дружелюбие-агрессивность. Именно они определяют впечатление о человеке в процессах межличностного восприятия и отнесены к главным компонентам личности. Поведение члена группы (больного в палате) оценивали по двум переменным, анализ которых осуществлялся в трехмерном пространстве, образованном тремя осями: доминирование-подчинение, дружелюбие-недружелюбие, эмоциональность-аналитичность. Взаимосвязь между количеством баллов в октанте и отношением больных к окружающим людям характеризовалось следующим образом: по-

казатели (от 0 до 16 баллов) по каждому из октантов переносили на психограмму. Заштриховывали отделенную линией внутреннюю часть октанта. Наиболее выделенные части соответствовали преобладающему стилю межличностных отношений данного индивида. Показатели, не выходящие за пределы 8 баллов, свойственны гармоничным личностям, а превышающие эту величину, свидетельствовали об акцентуации свойств. Баллы величиной 13–15 указывали на трудности социальной адаптации.

Больные также отвечали на анкету, созданную нами применительно к задачам ортопедо-травматологической клиники. Она имела следующие шкалы:

- 1) психо-эмоциональное состояние (тревожность, тоска, депрессия и т.д.) в процессе реабилитации;
- 2) отношение к лечению;
- 3) ожидаемый результат;
- 4) удовлетворенность лечением.

Пациенты сообщали также сведения о характере болевых ощущений, отношении к приему обезболивающих, уходе за ними в стационаре, оценку вида своих конечностей, отмечали свое поведение в случае осложнений. Характеризовали психологическое состояние в конце лечения и новое качество своей жизни после окончания лечения.

В качестве инструмента вычислений использован пакет статистического анализа и встроенные формулы расчетов данных компьютерной программы Microsoft® Excel (2007).

Результаты исследования и их обсуждение

1. Состояние ситуационной тревожности. При поступлении людей в клинику с переломом преобладающими в их переживаниях были слова «операция», «аппарат Илизарова», «фиксация», «костная мозоль».

Эффективными словесными раздражителями – «нормальная» или «ослабленная» регенерация, «перемонтаж аппарата», «удаление спиц».

При поступлении и возникновении осложнений преобладала ситуационная тревожность. Тревожность возникала как эмоциональная реакция на стресс (травма), была разной по интенсивности и продолжительности.

Перед наложением аппарата Илизарова состоянию больных обычно была присуща умеренная выраженность личностной тревожности и высокий уровень ситуационной (табл. 1). Ситуационная тревожность включала все элементы от ощущения внутренней напряженности до тревожно-боязливой возбуждения. Характерно беспокойство за ход регенерации, неуверенность в возможностях своего организма, снижение претензий и побуждающих к действию мотивов в структуре личности. Менялось содержание элементов тревожного ряда – преобладало ощущение собственно тревожности и внутренней напряженности. В конце лечения тревожность снижалась до умеренного уровня (табл. 1). Для испытуемых была характерна оптимистическая оценка лечения. В течение трех месяцев после снятия аппарата существенных изменений не произошло. По-прежнему отчетливо выражено чувство удовлетворенности лечением, уверенность в себе, двигательная активность при легкой утомляемости.

Таблица 1

Состояние ситуационной тревожности (баллы) в процессе реабилитации больных остеопорозом с переломами ($M \pm m$, n_1 и $n_2 = 120$)

Тревожность	Степень тревожности	У здоровых людей	После перелома	7-й день лечения	30-й день лечения	Месяцы после лечения	
						3	6
Ситуационная	Высокая	-	49,4* $\pm$ 3,1	50,3* $\pm$ 3,6	-	-	-
	Умеренная	33,8 $\pm$ 3,2	-	-	37,8 $\pm$ 3,2	36 $\pm$ 2,9	-
	Низкая	-	-	-	-	-	28 $\pm$ 1,9

П р и м е ч а н и е. Здесь, а также в табл. 2, знаком «*» обозначены величины, статистически достоверно отличающиеся от данных в контроле.

При наличии осложнений испытуемые отмечали депрессивные тенденции в сочетании с раздражительностью, ощущением утомляемости и апатии.

Наиболее частыми формами выхода из трудных ситуаций, которые использовали больные в процессе лечения, были компромисс, избегание (уход от сложных ситуаций) и приспособление к окружающим больным (табл. 2). Приспособление чаще использо-

валось до наложения аппарата, когда требовалось взаимно удовлетворяющее решение. При компромиссе ситуация разрешалась путем взаимных уступок, принималось решение, устраивающее обе стороны. При избегании больные старались не спорить, не вступать в дискуссию, не придавали значения разногласиям. Такой способ был особенно необходим в процессе лечения. В конце его число случаев приспособления уменьшалось.

Таблица 2

Частота (баллы) использования больными остеопорозом и с переломами наиболее типичных способов выхода из конфликтных ситуаций ($M \pm m$, n_1 и $n_2 = 120$).

Способ выхода из конфликта	Норма	Сразу после травмы	7-й день лечения	30-й день лечения	После лечения (месяцы)	
					3	6
Соревнование (соперничество)	$18 \pm 0,3$	$9^* \pm 0,1$	$8^* \pm 0,1$	$6^* \pm 0,1$	$12^* \pm 0,3$	$15 \pm 0,3$
Сотрудничество	$17 \pm 0,2$	$14 \pm 0,3$	$8^* \pm 0,1$	$8^* \pm 0,1$	$11^* \pm 0,2$	$19 \pm 0,3$
Компромисс	$22 \pm 0,6$	$26 \pm 0,9$	$41^* \pm 3,1$	$35^* \pm 2,4$	$30^* \pm 1,8$	$25 \pm 1,4$
Избегание (уход)	$24 \pm 0,9$	$26 \pm 1,1$	$37^* \pm 2,6$	$38^* \pm 3,1$	$33^* \pm 2,4$	$26 \pm 2,6$
Приспособление	$17 \pm 0,8$	$21 \pm 1,4$	$8^* \pm 0,1$	$9^* \pm 0,1$	$15 \pm 0,3$	$14 \pm 0,7$

Соревнование и сотрудничество в процессе взаимодействия больных с окружающими людьми встречались намного реже. Только через 3 месяца после окончания лечения их число возросло. При соревновании разрешение конфликта происходило за счет одного из пожилых и старых людей в ущерб другим.

Сразу после наложения аппарата возрастала зависимость испытуемых от окружающих, но в конце месяца она снижалась. Особенно интенсивно этот процесс происходил после снятия аппарата. Тенденция к независимости от группы была особенно заметной через 3 месяца после снятия аппарата.

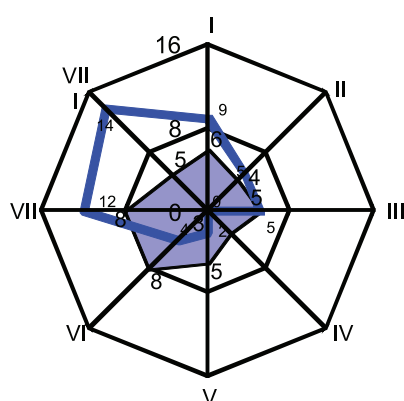
Общительность больных к 30 дню лечения непрерывно нарастала и была наибольшей через 3 месяца после завершения лечения. Противоположное состояние – необщительность – снижалась.

2. Психологию личности больных остеопорозом после переломов. Результаты исследования показали, что при поступлении в клинику основным типом межличностного взаимодействия был «зависимый-послушный», характерной чертой которого является повышенная чувствительность к невниманию и грубости, привязанность к персоналу и стремление установить дружеские отношения с окружающими. Характерна неуверенность в себе, самокритичность, повышенная мнительность. Опасение за результат лечения лежит в основе мотивационной направленности, формирующей канву сверхкомформности. В некоторых случаях выражена зависимость от окружающих (рисунок, октант VI). Люди ориентированы на принятие себя окружающими и социальное одобрение. В конфликтных ситуациях характерно «избегание» подобных ситуаций (рисунок, октант VII).

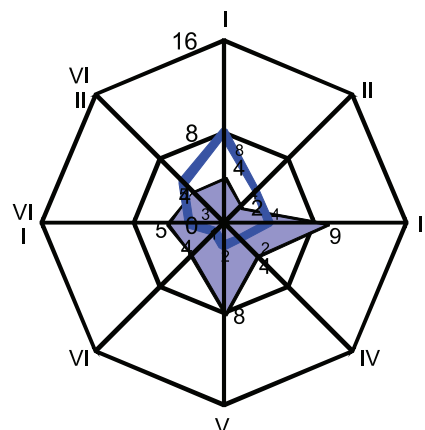
Сложность периода лечения перелома достаточно четко отражалась на межличностных отношениях больных и приводила к выбору позиции с элементами агрессив-

ности. Основной тип межличностных отношений – «агрессивный», при котором отчетливо проявляются элементы повышенной напряженности, что находило отражение в соматизации тревожности, психосоматических проявлениях симптомов со стороны печени, желчного пузыря и почек. Обнаруживалась выраженная ригидность установок, сочетающаяся с высокой спонтанностью реакций при недостаточной опоре на накопленный опыт в состоянии повышенного эмоционального настроя. Усилено чувство справедливости, сочетающееся с убежденностью в собственной правоте, повышенной обидчивостью, легко угадывающей в комфортной ситуации. Наблюдалось заметное преобладание мотивации избегания неуспеха и низкой мотивации достижения. Отмечалась склонность к тому, чтобы при неудачах винить во всем себя. Люди болезненно сосредоточены на своих недостатках и проблемах, для них характерны пассивность и оценочное поведение, то есть они не проявляли активности в социальных контактах и в решении спорных вопросов (рисунок, октант IV > 7 баллов). Существует своя мерка, под которую они подгоняли окружающих, и на этой почве иногда происходили межличностные конфликты. Они понимали, из-за чего возникали конфликты, и стремились избавиться от этого свойства личности.

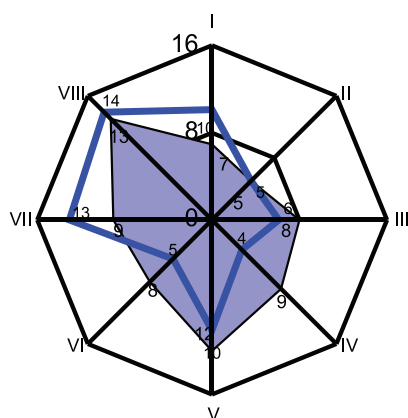
Следует отметить, что данные самооценки почти полностью совпадали с представлением об идеальном «Я». Она низкая и четко прослеживалась неудовлетворенность собой (рисунок, октант V–VII > 7). Выражена авторитарность в сфере «делания добра» (рисунок, октант I, VIII > 9). Из-за чрезмерной застенчивости наблюдается «защитное поведение» (рисунок, октант III, V > 7). Больным была свойственна борьба мотивов самоутверждения и потребности в группе (рисунок октант III, V > 9), а также озабоченность мнением окружающих о себе (рисунок, октант VI–VII > 9).



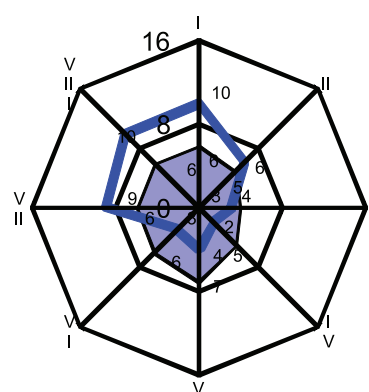
После травмы



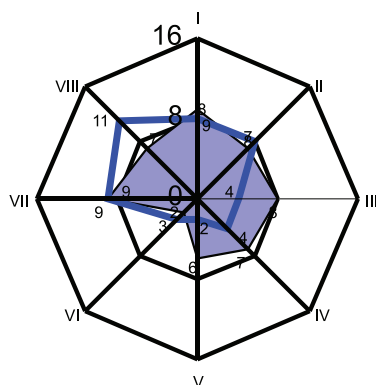
Во время лечения



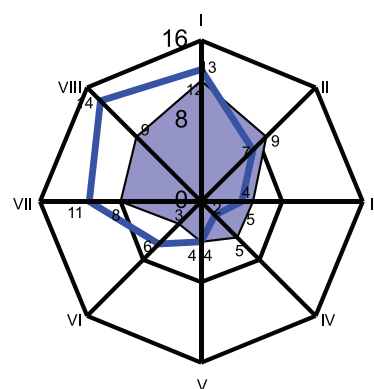
3 месяца после снятия аппарата



6 месяцев после снятия аппарата



9 месяцев после снятия аппарата



12 месяцев после снятия аппарата

Изменение межличностных отношений больных остеопорозом в процессе лечения переломов по Илизарову. Примечание – октанты пронумерованы по часовой стрелке. Закрашенная часть октантов – реальное «я», обведенная линией – идеальное «я»

Уменьшение болевых ощущений приводило к появлению альтруистической направленности при взаимодействии с окружающими людьми, которая сочеталась с такими личностными особенностями, как выраженная потребность соответствия социальным нормам поведения. Появля-

лось стремление к деятельности, полезной для всех, проявлению милосердия (табл. 3).

Склонность к идеализации наступившей гармонии, как следствия сращения перелома, приводило к экзальтации межличностных отношений.

Таблица 3

Психологические особенности и свойства личности больных остеопорозом и с переломами ($M \pm SD$, n_1 и $n_2 = 102$)

Психологические тесты	При поступлении	Этапы лечения (дни)		Отдаленные результаты (месяцы)	
		7-й	14-й	6	12
Авторитарность	$8,8 \pm 0,4$	$12,8^* \pm 0,6$	$10,9^* \pm 0,4$	$7,1 \pm 0,1$	$4,4^* \pm 0,3$
Деспотичность	$9,3 \pm 0,3$	$12,0^* \pm 0,6$	$9,0 \pm 0,4$	$4,9^* \pm 0,3$	$2,4^* \pm 0,1$
Дружелюбие	$9,5 \pm 0,2$	$12,9^* \pm 0,5$	$10,4 \pm 0,5$	$6,3^* \pm 0,4$	$3,2^* \pm 0,2$
Конфликтность	$8,9 \pm 0,3$	$13,8^* \pm 0,7$	$11,2^* \pm 0,3$	$5,2^* \pm 0,3$	$2,9^* \pm 0,1$
Ранимость	$9,1 \pm 0,1$	$13,6^* \pm 0,8$	$10,6 \pm 0,4$	$4,7^* \pm 0,3$	$2,0^* \pm 0,2$
Тревожность	$8,8 \pm 0,3$	$10,9^* \pm 0,6$	$7,0^* \pm 0,3$	$4,2^* \pm 0,2$	$2,5^* \pm 0,1$
Депрессивность	$9,0 \pm 0,2$	$13,7^* \pm 0,4$	$10,3 \pm 0,4$	$3,3^* \pm 0,2$	$2,0^* \pm 0,2$
Социальные контакты	$8,9 \pm 0,3$	$5,1^* \pm 0,3$	$6,2^* \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,3$	$10,3^* \pm 0,3$
Готовность к сотрудничеству	$7,8 \pm 0,2$	$10,4^* \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,3$	$9,6^* \pm 0,3$
Враждебность	$4,6 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3$	$2,8^* \pm 0,3$	$1,6^* \pm 0,1$
Межличностные отношения	$10,8 \pm 0,6$	$12,8^* \pm 0,5$	$14,2^* \pm 0,4$	$7,1^* \pm 0,5$	$5,4^* \pm 0,3$
Нетерпеливость	$6,7 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,3$	$4,4^* \pm 0,3$	$2,7^* \pm 0,2$
Раздражительность	$7,1 \pm 0,2$	$9,4^* \pm 0,5$	$8,5 \pm 0,2$	$5,2^* \pm 0,3$	$2,6^* \pm 0,1$
Несдержанность	$8,9 \pm 0,2$	$11,3^* \pm 0,6$	$12,0^* \pm 0,4$	$6,5^* \pm 0,4$	$5,0^* \pm 0,2$
Переносимость ожидания	$8,1 \pm 0,3$	$12,8^* \pm 0,4$	$11,4^* \pm 0,5$	$5,1^* \pm 0,2$	$3,9^* \pm 0,1$
Психическая напряженность	$10,4 \pm 0,4$	$15,3^* \pm 0,4$	$12,3^* \pm 0,3$	$6,2^* \pm 0,4$	$4,9^* \pm 0,2$

Пр и м е ч а н и е. Знаком «*» обозначены величины, статистически достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от данных при поступлении в клинику.

Отчетливо ощущалась тенденция подчиняться людям более сильным духом без учета ситуации, а также стремление найти поддержку у авторитетного человека. Появлялась трудность в интерперсональных контактах, вербальных реакциях из-за боязни плохого отношения. Повышался уровень зависимости от окружающих людей, необходимость в признании, ожидалась помощь и советы. Больные стремились быть в одном русле с мнением окружающих, следовали правилам и принципам хорошего тона.

Через 3 месяца после завершения лечения и возвращения домой все испытуемые

отметили улучшение межличностных отношений. Преобладающим типом взаимодействия становился «независимо-доминирующий». Для него характерны черты эгоцентричности и завышенный уровень притязаний. Нередко мнение окружающих такие люди воспринимали критически, собственное мнение возводилось в ранг догмы и достаточно категорически отстаивалось. При эмоциях было мало тепла.

Определение состояния доминирования и дружелюбия проводилось по тесту Т. Лири. Расчет осуществляли по следующим формулам (в скобках указаны октанты):

$$\text{Доминирование} = (I - V) + 0,7 \cdot (VIII + II - IV - VI),$$

$$\text{Дружелюбие} = (VII - III) + 0,7 \cdot (VIII - II - IV + VI).$$

Результаты представлены в табл. 4.

Через 6 месяцев после завершения лечения основной направленностью в межличностных взаимоотношениях являлось компромиссное поведение (тип – «сотрудничающий – конвенциональный»), а также просматривалась неадекватность самооценки (переоценка и нетерпимость к критике). Поступки и высказывания иногда опережали их продуманность. Преобладала эмоциональная неустойчивость.

Через 9 месяцев после завершения лечения тип межличностных взаимоотношений стал «властно-лидирующий». Выражена

тенденция к спонтанной самореализации и активному воздействию на окружающих. Отмечалась зависимость самооценки от мнения других значимых людей и желание сотрудничать с ними. Характерен более широкий круг увлечений при некоторой их поверхностности. При критике в свой адрес легко зарождалось чувство враждебности. Выражена непосредственность и прямолинейность в высказываниях.

Через 12 месяцев после окончания лечения все показатели находились в пределах нормальных для этого возраста колебаний.

Таблица 4

Основные факторы межличностных отношений по тесту Т. Лири в процессе лечения больных остеопорозом и с переломами ($M \pm m$, n_1 и $n_2 = 102$)

Название факторов	Норма	После травмы	Во время лечения	После снятия аппарата (месяцы)		
				3	6	9
Доминирование	0	5,1* $\pm$ 0,4	4,2* $\pm$ 0,2	2,2* $\pm$ 0,4	1,8* $\pm$ 0,1	1,3* $\pm$ 0,1
Дружелюбие	26,2 $\pm$ 1,1	17,1 $\pm$ 1,2	9,3* $\pm$ 0,4	16,2 $\pm$ 0,6	18,3* $\pm$ 0,5	5,9* $\pm$ 1,6

Примечание. Знаком «*» обозначены данные, статистически достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от значений в норме.

Выраженная зависимость больного от окружающих лиц понималась нами как внутреннее стремление индивида к принятию норм других больных и персонала. Стремление к общительности свидетельствовало о стремлении к контактам, желании образовать эмоциональные связи с больными и персоналом [4, 6]. Но в спорах между собой испытуемые уклонялись от «борьбы», стремились сохранить нейтралитет и принять компромиссное решение. Тенденцию к принятию «борьбы» мы рассматривали, как стремление участвовать в обсуждении проблем других людей, к достижению более высокого статуса в системе межличностных отношений [2].

Близкое число баллов по противоположным тенденциям (например, избегания «борьбы» после окончания лечения) говорит о наличии внутреннего конфликта личности, которая находилась во власти одинаково выраженных противоположных тенденций [8]. В процессе лечения иногда встречались ответы типа «сомневаюсь» (в правильности ответа) в пределах одной тенденции, которые свидетельствовали о нерешительности, уклончивости, астеничности, иногда об избирательности поведения и тактической гибкости [9].

При ощущении тревожности и отрицательных эмоциях, обусловленных межличностными отношениями с другими больными, и нарушением коммуникативных связей, возникало излишне критическое, а иногда и недружелюбное отношение к соседям по палате, персоналу и родственникам. В итоге усиливался уровень тревожности и снижалась эффективность адаптации [10].

Усиление адаптационных механизмов при сравнительно низкой тревожности направлено на преодоление препятствий. Повышение ее способствовало защите личности, служило указанием на недостаточные возможности для преодоления стресс-реакции, связанной с лечебным процессом [6].

Высокий уровень тревожности, характерный для периода лечения, сопровождался адаптационными нарушениями в виде

изменения поведения и фрустрационных реакций. В это время больные часто брали вину на себя, но при этом искали и оправдания. Такая реакция свидетельствовала о слабом «Я», отсутствии умения найти адекватный выход из трудных ситуаций, когда больному трудно переносить состояние фрустрации без снижения уровня своего психического состояния, что находило отражение в вербальных и поведенческих реакциях [9]. После снятия аппарата тревожность уменьшалась, возрастали адаптационные ресурсы, поэтому большей была сила «Я», типичным было стремление переложить на кого-либо необходимость решения некоторых личных вопросов.

Сравнивая актуальное (реальное состояние больного) и идеальное представление о будущем образе своего «Я», мы выявили у больных остеопорозом в процессе лечения переломов существенные различия. Психическая напряженность после перелома являлась следствием стресс-реакции со всеми ее характерными компонентами [2, 4]. Испытуемые переживали состояние эмоциональной нестабильности, тревожности, тоску и уход «в себя». Мы констатировали у них двигательное беспокойство, суетливость, нетерпеливость, раздражительность и несдержанность. Естественной первой и важнейшей причиной появления такого состояния являлось представление о возможных болевых ощущениях, так как боль — эффективный активатор эмоций [3, 6].

Драйв избегания боли рассматривался нами как состояние беспомощности и наличия страха. Слабая степень выраженности его проявлялась в виде тревожного предчувствия и беспокойства до наложения аппарата и в процессе лечения. Страх активировал деятельность вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также внутренних органов [10]. Вместе с тем страх являлся составным элементом и самой значимой эмоцией в паттерне тревожности [5, 7]. Следствием переживания любой эмоции всегда являются физиологические изменения в организме. Они возникали в силу на-

рушения синтеза и метаболизма биогенных аминов [1]. Перелом формировал, таким образом, весьма устойчивые депрессивные тенденции.

Выводы

1. В начале лечения переломов у больных остеопорозом была характерна повышенная ситуационная тревожность и внутреннее напряжение. Пациенты интравертированные, пассивные, не уверенные в себе и подчиняемые.

2. В процессе лечения межличностные отношения с больными принадлежали к типу «покорно-застенчивый». Тип идеального «Я» – «зависимый-послушный», ведущей была потребность в хороших отношениях. Репутация создавалась за счет исполнимости и ответственности. После реабилитации тип отношений – «сотрудничающий-конвенционный»: больные дружелюбные, бескорыстные и отзывчивые.

3. Наиболее частыми формами выхода из конфликтных ситуаций были компромисс, избегание и приспособление. Соревнование и сотрудничество чаще встречались на втором-третьем годах после окончания лечения. Степень участия в принятии борьбы существенно уменьшалась, больные стремились сохранить нейтралитет и принять компромиссное решение.

4. Повышенный уровень тревожности, эмоциональной неустойчивости и изменения личностных характеристик испытуемых свидетельствовали об усилении адаптационных механизмов, направленных на преодоление нежелательных проявлений дезадаптации. Это важно учитывать при выборе методов коррекции состояния боль-

ного с учетом его физиологических возможностей и степени осознания имеющихся проблем.

Список литературы

1. Василюк Ф.Е. Психология переживания. – М.: Наука, 1984. – 431 с.
2. Виллонас В.К. Психологические механизмы мотивации человека. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 288 с.
3. Волков В.Т., А.К. Стрелис, Е.В. Караваева. Личность пациента и болезнь. – Томск: Изд-во гос. ун-та, 1995. – 328 с.
4. Калмыкова Е.С., Миско Е.А., Тарабрина Н.В. Особенности психотерапии посттравматического стресса // Психологический журн. – 2001. – № 3. – С. 70–80.
5. Абрамова Г.С. Введение в практическую психологию. – М.: Наука, 1994. – 286 с.
6. Кречмер Э. Медицинская психология. – СПб.: Союз, 1998. 464 с.
7. Маньков Ю.У. Психофизиологические механизмы адаптации человека в пред- и послеоперационном периодах // Физиология человека. – 1990. – № 2. – С. 98–106.
8. Медведев В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 9 – 12.
9. Хвостова С.А. Психология личности больных с переломами костей на фоне остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 3. – С. 30–33.
10. Хвостова С.А. Изменение психофизиологических функций у больных остеопорозом при переломах. – Курган: КГУ, 2009. – 195 с.

Рецензенты:

Колпаков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава», г. Тюмень;

Астапенков Д.С., д.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616-08-07

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПОЗИЦИИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Шуленин К.С., Морозов С.Л., Куликов А.Н., Смирнов С.В., Потапов Е.А.*ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, e-mail: shulenink@mail.ru*

Изучено влияние частоты медицинских осмотров больных гипертонической болезнью на эффективность их гипотензивной терапии и качество жизни. В течение 1 года наблюдали 86 пациентов с гипертонической болезнью I и II стадии, которых вызывали для осмотра с разной периодичностью: 1 раз в месяц, квартал, 6 и 12 месяцев. Эффективность лечения и качество жизни больных оценивали с помощью недельной аутометрии артериального давления перед очередным визитом и вопросника Medical Outcomes Survey SF-36. Степень выполнения врачебных рекомендаций определяли по тесту Мориски-Грина и коэффициенту комплайенса. Выявлено лучшее выполнение врачебных рекомендаций больными, которые наблюдались ежемесячно и 1 раз в 3 месяца, что сочеталось с более высокими показателями качества жизни и лучшим контролем артериальной гипертензии. Определены наиболее частые причины сниженной приверженности лечению пациентов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, приверженность лечению, периодичность врачебных осмотров, амбулаторное наблюдение, эффективность терапии, качество жизни

OPTIMISATION OF THERAPY PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION FROM A POSITION OF INCREASE OF ADHERENCE TO TREATMENT

Shulenin K.S., Morozov S.L., Kulikov A.N., Smirnov S.V., Potapov E.A.*FGVOU VPO «Military-medical academy. S.M. Kirov» MO of the RUSSIAN federation,
Saint-Petersburg, e-mail: shulenink@mail.ru*

The aim of our study was to investigate the influence of active medical observations on the compliance, effectiveness of treatment and quality of life of patients with essential hypertension. The study involved 86 patients with essential hypertension I and II stage. Of these, some peoples were observed during the year at intervals of once a month, once every three months, every 6 and 12 months. Cure effectiveness and quality of life of patients were estimated with self-measurement blood pressure in the course of week before next visit and by the use of questionnaire Medical Outcomes Survey SF-36. We determined adherence of patients with use of Morisky-Green test and coefficient of compliance. It revealed the best performance of medical recommendations in patients with observations per 1 and 3 months. They have better parameters of compliance and adequate control of blood pressure levels. Identified the most frequent causes of decreased complains.

Keywords essential hypertension, adherence to treatment, periodicity medical examination, outpatient observation, therapy effectiveness, quality of life

Гипертоническая болезнь (ГБ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы [5]. Среди взрослого населения развитых стран доля пациентов с ГБ составляет 15–20%. В России ГБ страдает 39,7% населения [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) за последние 10 лет практически не изменилась, при этом осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 78%. Однако принимают антигипертензивные препараты 59% пациентов, а эффективно из них лечатся только 22% [7]. Известно, что АГ является основным фактором развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь, инфаркта миокарда, инсульта, поражения почек) и приводит к росту общей смертности населения. Таким образом, ГБ остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, а поиск путей повышения эффективности её лечения, направленного на снижение осложнений

и смертности, является актуальной научной задачей [8].

При назначении медикаментозного лечения огромное значение имеет комплайнс (приверженность) пациента, что в медицинском понимании означает готовность, желание больного выполнять врачебные рекомендации в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и других изменений образа жизни, соблюдения графика визитов к доктору с рекомендациями, полученными от врача [6]. Частыми проявлениями низкой приверженности являются пропуски назначенных визитов к врачу, нечеткое понимание (или нежелание понимать) устных и письменных рекомендаций, продолжение ведения нездорового образа жизни [4].

Повышение приверженности больных к лечению – одно из центральных направлений современной медицины [4]. Связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии не вызывает со-

нения [10]. В то же время многие аспекты приверженности лечению у больных ГБ остаются неизученными. В литературе отсутствуют сведения о влиянии периодичности медицинских осмотров на комплаинс к терапии данной категории пациентов, указывается лишь на важность регулярных врачебных осмотров [8]. Имеются единичные сообщения о влиянии тактики амбулаторного наблюдения на приверженность к терапии и кардиоваскулярный прогноз у больных ишемической болезнью сердца с мерцательной аритмией [2].

Цель исследования. Выяснить влияние тактики амбулаторного наблюдения на приверженность лечению больных ГБ для оптимизации гипотензивной терапии, повышения качества жизни и улучшения кардиоваскулярного прогноза.

Материалы и методы исследования

Обследовано 86 пациентов в возрасте от 30 до 73 лет (средний возраст – $54 \pm 4,8$ лет) с ГБ I и II стадии. Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от частоты последующих медицинских осмотров. Из них 20 человек наблюдались в течение 1 года с периодичностью 1 раз в месяц (1-я группа), 24 – 1 раз в 3 месяца (2-я группа), 23 – 1 раз в 6 месяцев (3-я группа) и 19 больных были обследованы через 1 год (4-я группа). Пациенты сравниваемых групп исходно были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, а также уровню артериального давления (АД). Всем пациентам

подбиралась и была рекомендована на амбулаторный этап стандартная гипотензивная терапия в соответствии с требованиями ВНОК [3].

На этапе наблюдения проводили объективное исследование и анкетирование с помощью разработанного вопросника на предмет знания о проводимой терапии и выполнения врачебных рекомендаций. Рассчитывали коэффициент комплаинса (отношение количества принятых и ожидаемых доз назначенных лекарственных средств). Для оценки приверженности лечению использовали специальный вопросник Мориски-Грина [9]. Эффективность гипотензивной терапии оценивали по результатам самоконтроля (аутометрии) АД в течение недели, выполняемого пациентами перед очередным визитом к врачу. Измерения проводились с помощью бытовых электронных измерителей АД трижды утром до приема лекарств, а также в обед и вечером вне зависимости от приема лекарств. Качество жизни больных оценивали с помощью вопросника Medical Outcomes Survey SF-36. Определяли отношение пациентов к своему здоровью (показатель самооценки), а также показатели, характеризующие физическую и психологическую составляющие качества жизни в баллах.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные ГБ 1-й группы и в меньшей степени 2-й группы осуществляли достоверно более регулярный прием препаратов, чем пациенты с визитами к врачу через 6 и 12 месяцев. Ими также продемонстрировано лучшее знание названий и дозировок принимаемых лекарств (табл. 1).

Таблица 1

Осведомленность пациентов относительно назначенной гипотензивной терапии при различной периодичности врачебных осмотров, $X \pm m_x \cdot t_{95}$, баллы

Показатели	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Регулярность приема лекарств	$3,86 \pm 0,35$ $p_{1-3; 1-4} < 0,05$	$3,49 \pm 0,31$ $p_{2-4} < 0,05$	$3,14 \pm 0,27$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$2,17 \pm 0,41$ $p_{1-4; 2-4; 3-4} < 0,05$
Знание назначенных лекарств	$1,96 \pm 0,15$ $p_{1-2; 1-4} < 0,05$	$1,66 \pm 0,12$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	$1,77 \pm 0,11$ $p_{3-4} < 0,05$	$1,10 \pm 0,29$ $p_{1-4; 2-4; 3-4} < 0,05$
Знание дозировок лекарств	$1,68 \pm 0,11$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$	$1,50 \pm 0,08$ $p_{2-4} < 0,01$	$1,34 \pm 0,10$ $p_{1-3; 3-4} < 0,05$	$0,50 \pm 0,18$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{1-4; 2-4} < 0,01$

Примечание. Достоверность различий средних значений показателей оценена по критерию LSD.

Пациенты с ГБ 1-й и 2-й групп, в отличие от остальных лиц, значительно реже забывали принимать препараты и относились внимательнее ко времени приема гипотензивных средств, что подтверждают результаты теста Мориски-Грина. Коэффициент комплаинса и исполнительность у больных, чаще посещавших врача, также были выше (табл. 2).

При оценке количества комплаентных больных ГБ показатели распределились следующим образом: в 1-й группе – 16 человек (80%), во 2-й – 17 (71%), в 3-й – 14 (62%) и в 4-й – 6 человек (33%). Как видно из вышеизложенного, низкую приверженность к лечению проявили обследуемые 4-й группы, где некомплаентными оказались 2/3 пациентов.

Таблица 2

Показатели приверженности к терапии у больных ГБ с различной периодичностью врачебных осмотров, $X \pm m_x \cdot t_{95}$

Показатель	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Тест Мориски-Грина, баллы	$0,43 \pm 0,12$ $p_{1-3; 1-4} < 0,01$	$0,93 \pm 0,32$ $p_{2-4} < 0,01$	$1,33 \pm 0,36$ $p_{1-3} < 0,01$	$2,32 \pm 0,72$ $p_{1-4; 2-4} < 0,01$
Коэффициент комплайенса, ед	$0,87 \pm 0,09$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$	$0,84 \pm 0,07$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$	$0,69 \pm 0,08$ $p_{1-3; 2-3} < 0,05$	$0,61 \pm 0,09$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{1-4; 2-4} < 0,01$
Исполнительность, %	91 $p_{1-3; 1-4} < 0,05$	82 $p_{2-4} < 0,05$	78 $p_{1-3} < 0,05$	72 $p_{1-4; 2-4} < 0,05$

Примечание. Достоверность различий средних значений показателей оценена по критерию LSD.

Наиболее частой причиной недостаточной приверженности больных лечению явилось, по мнению пациентов, достижение требуемого эффекта лечения (29%), личная недисциплинированность (24%), большое количество назначенных препаратов (12%), боязнь побочных эффектов препаратов (9%), плохая память (7%). Следует отметить, что в 1-й группе на отдельные причины более низкого комплайенса указало 9% опрошенных, тогда как в остальных группах – 36, 50 и 60% соответственно.

Было выявлено, что больные, посещавшие врача через 1, 3 и 6 месяцев, чаще по-

ложительно оценивали динамику своего самочувствия в процессе лечения, нежели пациенты, приходившие на врачебные осмотры через 12 месяцев. Различия по частоте гипертонических кризов были недостоверны, но несколько ниже в первых двух группах. Значения диастолического АД (ДАД) в выделенных группах имели достоверные отличия, в то время как систолическое АД (САД) различалось не существенно. Однако тенденция к снижению данного показателя также была более выражена у больных в первых двух группах (табл. 3).

Таблица 3

Значения клинических показателей у больных ГБ с различной периодичностью медицинских осмотров, $X \pm m_x \cdot t_{95}$

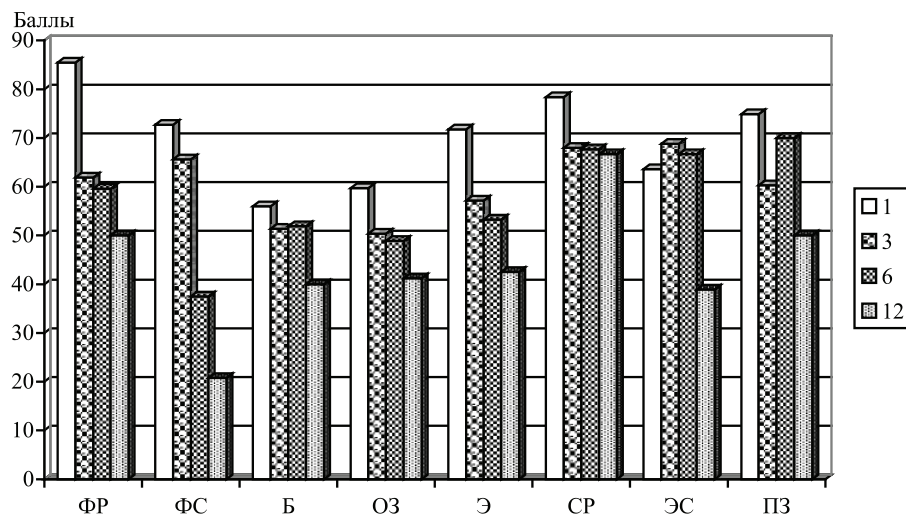
Показатель	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Самочувствие, баллы	$1,26 \pm 0,11$ $p_{1-4} < 0,05$	$1,22 \pm 0,07$ $p_{2-4} < 0,05$	$1,33 \pm 0,06$ $p_{3-4} < 0,05$	$0,71 \pm 0,15$ $p_{1-4; 2-4; 3-4} < 0,01$
Частота ГК, баллы	$0,24 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,05$
Частота головной боли, баллы	$0,40 \pm 0,15$ $p_{1-3; 1-4} < 0,05$	$0,62 \pm 0,13$ $p_{2-4} < 0,05$	$0,83 \pm 0,14$ $p_{1-3} < 0,05$	$1,1 \pm 0,21$ $p_{1-4; 2-4} < 0,05$
САД, мм рт. ст.	$142,2 \pm 5,6$	$140,6 \pm 3,7$	$146,6 \pm 4,2$	$146,4 \pm 5,0$
ДАД, мм рт. ст.	$87,4 \pm 2,1$ $p_{1-4} < 0,05$	$86,4 \pm 1,9$ $p_{2-4} < 0,05$	$89,5 \pm 1,8$	$92,2 \pm 1,7$ $p_{1-4; 2-4} < 0,05$

Примечание. Достоверность различий средних значений показателей оценена по критерию LSD.

В результате исследования качества жизни с помощью вопросника Medical Outcomes Survey SF-36 были установлены достоверные различия по шкалам физической работоспособности, физического состояния, общего здоровья, энергичности и психологического здоровья, уровень которых был наибольшим в 1-й группе, что наглядно иллюстрирует диаграмма на рисунке. По остальным шкалам вопросника достоверных различий между исследуемыми выборками

не выявлено. Показатель самооценки (оценка состояния своего здоровья), выражаемый в баллах, был наилучшим у пациентов с ежемесячными визитами.

Таким образом, проведенное исследование по оценке комплайенса у больных ГБ показало значимость регулярных врачебных осмотров, позволяющих должным образом оценивать клиническое состояние пациентов и при необходимости оперативно корректировать гипотензивную терапию.



Показатели качества жизни больных ГБ с различной периодичностью медицинских осмотров:
 ФР – физическая работоспособность, ФС – физическое состояние, Б – боль, ОЗ – общее здоровье,
 Э – энергичность, СР – социальная роль, ЭС – эмоциональное состояние,
 ПЗ – психологическое здоровье

Выводы

Исследование продемонстрировало низкую приверженность лечению больных ГБ. Основными причинами низкой приверженности лечению являются: достижение требуемого эффекта терапии, личная дисциплинированность пациента, большое количество назначенных врачом препаратов, что требует соответствующего обсуждения и коррекции терапии при очередных визитах пациентов к врачу.

Периодичность врачебных осмотров – важный фактор, определяющий приверженность больных ГБ лечению. Увеличение частоты осмотров пациентов при динамическом врачебном наблюдении улучшает течение заболевания, качество жизни и, вероятно, прогноз у данной категории больных.

Оптимальными интервалами времени между визитами к врачу для обеспечения более высокого уровня комплайенса являются 1 месяц и в меньшей степени – 3 месяца.

Список литературы

1. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. / Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 50–53.
2. Влияние тактики амбулаторного наблюдения на приверженность к терапии и кардиоваскулярный прогноз у больных ишемической болезнью сердца с мерцательной аритмией / С.И. Гетман [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2009. – Т. 2. – С. 85–88.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Рос. мед. об-ва по артериальной гипертензии и Всеросс. науч. об-ва кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. Прил. 2. – 32 с.
4. Наумова Е.А. Определяющие факторы и методы улучшения приверженности пациентов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2007. – 42 с.
5. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 4–11.
6. Ривкин А.Д., Бронштейн А.С., Лишанский А.Д. Медицинский толковый словарь. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпрактика, 2005. – 296 с.

7. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2006. – № 4. – С. 45–50.

8. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

9. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // Med. Care. – 1986. – Vol. 2. – P. 67–73.

10. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 36 (suppl. 3). – P. 23–26.

References

1. Ageev F.T., Fomin I.V., Mareev V.Y., Belenkov Y.N. *Kardiologiya*, 2004, no 11, pp. 50–53.
2. Getman S.I., Kulikov A.N., Morozov S.L., Shulenin S.N. *Vestnik RVMedA*. (Bulletin of the Russian Military Medical Academy) 2009. Vol. 2, pp. 85–88.
3. [Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii. Rekomendacii Ros. med. ob-va po arterialnoy gipertonii i Vseros. ob-va kardiologov]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. (Cardiovascular Therapy and Prevention). 2008. Vol. 7, no.6. An. 2. 32 p.
4. Naumova E.A. [Opredelyayushchie faktory i metody uluchsheniya priverzhennosti patsientov k lecheniyu serdечно-сосудистykh zabolevaniy]. *Dis. ... dr. med. of Sciences. Saratov*, 2007. 42 p.
5. Oganov R.G. *Kardiologiya*. 1999, no.2, pp. 4–11.
6. Rivkin A.D., Bronshtein A.S., Lishanskiy A.D. *Meditsinskiy tolkoviy slovar'* (Medical Dictionary). Moscow: Medpraktika Publ., 2005. 296 p.
7. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*. 2006, no.4, pp. 45–50.
8. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension*. 2007. Vol. 25, pp. 1105–1187.
9. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med. Care*. 1986. Vol. 2, pp. 67–73.
10. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000. Vol. 36 (suppl. 3), pp. 23–26.

Рецензент –

Булычев А.Б., д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 616-091:616.516:616.311

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИИ И ТАБАКОКУРЕНИИ**Щеглов А.В., Загородняя Е.Б., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Оскольский Г.И.***НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,**Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Проведено иммуноморфологическое исследование слизистой оболочки десны в динамике одонтопрепарирования у курящих и некурящих пациентов. Показано, что табакокурение обуславливает более выраженную структурную реорганизацию слизистой оболочки десны, ее атрофические изменения, нарушения процессов внутриклеточной регенерации. Одонтопрепарирование усиливает деструктивные процессы в слизистой оболочке десны, особенно в базальном и шиповатом слоях эпителия, что способствует активации местного иммунитета (усиление синтеза иммуноглобулинов). Выявлены существенные различия гуморального звена местного иммунитета (дисиммуноглобулинемия субклассов IgG) и цитокинового спектра у некурящих и курящих пациентов. Субкомпенсированный уровень иммунной резистентности у курящих людей позволяет выделить их в группу повышенного риска развития хронических патологических процессов полости рта.

Ключевые слова: хроническое воспаление, слизистая оболочка полости рта, одонтопрепарирование, табакокурение, морфология, местный иммунитет

IMMUNOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF ORAL MUCOSA WHEN ODONTOPREPARATION AND TOBACCO SMOKING**Scheglov A.V., Zagorodnaya E.B., Lushnikova E.L.,
Nepomnyashchikh L.M., Oskolsky G.I.***Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,**Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Immunomorphological study of oral mucosa in course of odontopreparation in tobacco-smoking and non-smoking patients was carried out. It is shown that tobacco smoking caused a more pronounced structural reorganization of oral mucosa, its atrophic changes and inhibition of the processes of intracellular regeneration. Odontopreparation stimulates destructive processes in the gingival mucosa, especially in basal and tubercular layers, promoting activation of local immunity (stimulation of immunoglobulin synthesis). Significant differences in the local humoral immunity (IgG dysimmunoglobulinemia) and cytokine spectrum in non-smoking and tobacco-smoking patients were detected. Subcompensated level of immune resistance in tobacco smokers prompts referring them to a group at a high risk of chronic pathological processes of the oral cavity.

Keywords: chronic inflammation, oral mucosa, odontopreparation, tobacco smoking, morphology, local immunity

Распространенность заболеваний пародонта достигает 98 % [3], что обуславливает увеличение объема стоматологической помощи населению, в том числе ортопедической. Осуществление неизбежного в таких случаях одонтопрепарирования сопряжено с развитием воспалительных процессов в полости рта [1], интенсивность которых зависит как от воздействия ряда экзо- и эндоэкологических факторов (табакокурение, особенности питания, микробная флора и т.п.), возраста, так и от адекватности местных и системных иммунологических реакций [2, 10].

Роль местного иммунитета помимо продукции иммуноглобулинов, направленной на элиминацию чужеродных антигенов, заключается также в регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки (СО) полости рта за счет продукции иммунокомпетентными клетками широкого спектра цитокинов. Некоторые из этих цитокинов, в частности интерлейкин-1 (Ил-1), рассматривают в качестве патогенетических маркеров тяжелых форм хронического пародонтита [8, 9]. В то

же время для совершенствования критериев прогноза тяжести течения патологического процесса в полости рта и эффективности проводимого лечения необходима динамичная оценка широкого спектра цитокинов (и их соотношений) и сопоставление их изменений с характером деструктивных и регенераторных процессов. Важное значение имеет также анализ влияния наиболее распространенных неблагоприятных экзогенных факторов, к которым относится, в частности, табакокурение, на структурно-функциональную реорганизацию СО полости рта.

Цель работы – провести морфологический анализ биоптатов десны и изучить показатели местного иммунитета ротовой полости при проведении препаровки зубов у курящих и некурящих пациентов.

Материал и методы исследования

Проведен клинико-морфологический и иммунологический анализ СО полости рта у мужчин, нуждающихся в ортопедическом лечении в возрасте от 26 до 56 лет (средний возраст – $36,5 \pm 1,1$ лет). Обследование проводили непосредственно перед началом

ортопедического лечения и через 14–16 сут после одонтопрепарирования. Всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – общая (20 человек), в которую входили курящие и некурящие пациенты; 2-я группа – некурящие (12 человек); 3-я группа – курящие пациенты (8 человек). Одонтопрепарирование витальных зубов (премоляров и моляров с неизменным местоположением в зубном ряду) проводили по общепринятой методике. Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Для морфологического исследования по медицинским показаниям под проводниковой анестезией брали фрагменты СО десны размером 2 мм³. Биоптаты десны фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, проводили стандартную обработку ткани для заливки образцов в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Романовскому-Гимзе. Образцы ткани, предназначенные для исследования в электронном микроскопе, после фиксации в 4%-м параформальдегиде дофиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия; после стандартной обработки заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие (1 мкм) срезы окрашивали азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца, просматривали в электронном микроскопе JEM 1010.

Для проведения иммунологического исследования ротовую жидкость собирали утром натощак по методу, рекомендованному Международной ассоциацией стоматологов. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа в ротовой жидкости определяли концентрацию секреторных иммуноглобулинов (sIgA, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄), интерлейкинов 2, 4 и 6 (Ил-2, Ил-4, Ил-6), фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и интерферона γ (Ифн- γ) (иммуноферментные тест-системы фирмы «Полигност», С.-Петербург, Россия).

При статистическом анализе результатов исследования использовали стандартные методы вариационной статистики [7]. Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t-критерию Стьюдента. Использовали программное обеспечение Statistica 5.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура выявленных изменений СО полости рта и десны в группах курящих и некурящих пациентов свидетельствует об отрицательном влиянии курения на сохранение здоровья. У курящих пациентов индексы гигиены полости рта были достоверно выше, чем у некурящих: РМА-индекс в 3,5 раза, ОНІ-S-индекса – в 4,8 раза. У 50% курящих мужчин выявлена легкая степень течения гингивита, у 12,5% – средняя, у 37,5% – тяжелая степень (РМА-индекс не превышал 70%). В группе некурящих у 83,3% выявлена легкая степень гингивита, у 16,7% пациентов – средняя степень. После одонтопрепарирования отмечено более выраженное увеличение РМА индекса у некурящих пациентов (в 3 раза) по сравнению с курящими (в 1,7 раза).

У курящих пациентов чаще регистрировались катаральные изменения СО полости рта, а также симптомы атрофического гингивита. В биоптатах десны при катаральном гингивите в большинстве случаев отмечался акантоз и папилломатозные выросты эпителия, которые относятся к наиболее распространенным общепатологическим реакциям многослойного эпителия на неблагоприятные хронические воздействия [6]. Ведущим морфологическим признаком была выраженная структурно-функциональная гетерогенность эпителиоцитов базального и шиповатого слоев, которая проявлялась в различных тинкториальных свойствах клеток. Значительная часть эпителиоцитов шиповатого и зернистого слоев характеризовалась дистрофическими изменениями, наблюдался также некробиоз. В большинстве случаев роговой слой был сохранен и имел несколько рядов ороговевших клеток. На различных участках плотность его варьировалась, в некоторых случаях отмечался дискератоз. При атрофическом гингивите регистрировалась очаговая атрофия эпителиального пласта при сохранении папилломатозных выростов, иногда значительных.

Одним из манифестных и постоянно встречающихся морфофункциональных изменений эпителиального пласта у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями полости рта, нуждающихся в ортопедическом лечении, были выраженные расширения межклеточных пространств в базальном и шиповатом слоях. Наиболее выраженными эти изменения были после одонтопрепарирования у пациентов всех групп. Подобные структурные преобразования СО полости рта описаны при различных патологических процессах и использовании разных пломбирочных материалов [5] и могут быть следствием проникновения транссудата из сосочкового слоя в базальный и шиповатый слои эпидермиса. С нашей точки зрения, значительное расширение межклеточных пространств в эпидермальном пласте может быть обусловлено также угнетением регенераторно-пластических процессов в эпителиоцитах, снижением в них биосинтеза ряда важнейших структурно-функциональных белков, в частности, входящих в состав десмосом.

При электронно-микроскопическом исследовании в эпителиоцитах шиповатого слоя отмечалось появление вакуолеобразных расширений в околоядерной области, «опустошение» околоядерной зоны (парциальный некроз цитоплазмы), уменьшение количества гранул кератогиалина и плотных межклеточных контактов. Подобные ультраструктурные изменения были наибо-

лее выраженными у лиц, злоупотреблявших табакокурением, и отражали нарушения процессов внутриклеточной регенерации. Расширенные межклеточные пространства содержали, как правило, хлопьевидную субстанцию, мембранозные структуры; отмечался также диapedез лимфоцитов и клеток макрофагального ряда в эпителии СО десны.

В собственной пластинке СО десны до одонтопрепарирования отмечался разной выраженности отек сосочкового слоя; межэпителиальные сосочки имели различную высоту. В большинстве случаев отмечалась периваскулярная преимущественно мононуклеарная инфильтрация. После одонтопрепарирования нарастал отек сосочкового СО десны, происходило усиление и распространение воспалительно-клеточной инфильтрации.

Отмеченные в динамике одонтопрепарирования морфологические изменения сопровождались изменениями показателей местного иммунитета в полости рта. Концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в ротовой жидкости в общей группе до одонтопрепарирования варьировалась от 40,72 до 58,6 мкг/мл, после одонтопрепарирования она достоверно не изменялась (от 39,08 до 57,44 мкг/мл). Содержание sIgA в ротовой жидкости было снижено у курящих пациентов как до проведения одонтопрепарирования – $46,9 \pm 1,3$ мкг/мл (у некурящих – $53,08 \pm 0,86$ мкг/мл, $p < 0,05$), так и после – $47,1 \pm 1,3$ мкг/мл (у некурящих – $52,7 \pm 0,7$ мкг/мл, $p < 0,05$).

Соотношения уровней sIgA в сыворотке крови и ротовой жидкости ($sIgA_{ск}/sIgA_{рж}$) в общей группе до и после одонтопрепарирования составили соответственно $0,26 \pm 0,03$ и $0,21 \pm 0,03$, у курящих лиц эти показатели (соответственно $0,09 \pm 0,01$ и $0,04 \pm 0,01$) были в 4 раза и более ниже, чем у некурящих мужчин (соответственно $0,36 \pm 0,03$ и $0,31 \pm 0,02$). Снижение соотношений $sIgA_{ск}/sIgA_{рж}$ у курящих лиц свидетельствует об истощении адаптационных резервов организма, напряжении защитных факторов местного иммунитета полости рта. Соотношение субклассов иммуноглобулина G в ротовой жидкости (по уровню их концентрации) было следующим: $G_1 > G_2 > G_4 > G_3$; оно было выявлено во всех обследуемых группах, отличалось от такового в сыворотке крови и не изменялось в ходе проведения ортопедической терапии. Концентрации IgG₁, IgG₂, IgG₄ в ротовой жидкости у курящих пациентов были достоверно снижены по сравнению с таковыми у некурящих. При повторном исследовании найденные различия сохранялись и носили более выраженный характер.

Особенностями формирования местного иммунитета полости рта в отличие от системного иммунитета были высокие концентрации в ротовой жидкости Ил-2, Ил-6, ФНО-α и значительно сниженные уровни Ил-4 и Ифн-γ. При сравнении концентраций Ил-2, Ил-4 и Ил-6 в ротовой жидкости у курящих и некурящих лиц до лечения выявлено их более низкое содержание у некурящих. Концентрации ФНО-α и Ифн-γ в ротовой жидкости пациентов всех исследованных групп существенно не различались.

После проведения одонтопрепарирования у курящих и некурящих пациентов сохранялись существенные отличия цитокинового статуса местного иммунитета. Для обеих групп было характерно снижение содержания в ротовой жидкости Ил-2, однако в группе курящих мужчин его концентрация оставалась более высокой (в 9 раз по сравнению с показателем группы некурящих лиц). Отмечена разнонаправленная динамика изменений концентраций цитокинов-антагонистов (Ил-4 и Ил-6) после одонтопрепарирования у некурящих и курящих мужчин. В ротовой жидкости некурящих пациентов концентрация провоспалительного Ил-6 существенно не менялась, в то время как концентрация Ил-4 возрастала почти в 6 раз ($p < 0,05$). У лиц, злоупотреблявших табакокурением, концентрации обоих цитокинов снижались. У некурящих лиц концентрация ФНО-α после одонтопрепарирования повышалась в 1,9 раз (до 729,50 пкг/л), в то время как у курящих – в 1,4 раз (до 566,62 пкг/л).

Нарушение баланса Ил-2/Ил-4 может приводить к нарушению внутрииммунных отношений и развитию иммунопатологических процессов [4], поскольку одним из основных биологических эффектов Ил-4 является активация пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, регулирование биологических эффектов Ил-2.

Таким образом, характер ремоделирования СО десны у пациентов, нуждающихся в ортопедическом лечении, определяется выраженностью и продолжительностью воспалительного процесса, неблагоприятным влиянием на клеточные популяции продуктов табакокурения и повреждающим воздействием процесса препаровки зубов. Продолжительное табакокурение обуславливает развитие регенераторно-пластической недостаточности эпидермоцитов и атрофические изменения эпителиального пласта СО десны. Такое ремоделирование СО происходит на фоне развивающейся дисиммуноглобулинемии субклассов IgG, перераспределении синтезируемых в организме антител и активизации биосинтеза

провоспалительных цитокинов в ротовой полости. У некурящих пациентов после одонтопрепарирования более выражена активация местного иммунитета, отмечено усиление синтеза противовоспалительных цитокинов, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на увеличение антигенной нагрузки. У лиц, злоупотребляющих табакокурением, после стоматологического ортопедического лечения более выражены дисиммуноглобулинемия и перераспределение секреторного IgA в организме. Недостаточность противовоспалительных компонентов (Ил-4) можно рассматривать как субкомпенсированный уровень иммунологической резистентности, что позволяет выделять курящих людей в группу повышенного риска по развитию иммунопатологических состояний.

Список литературы

1. Абакаров С.И. Вопросы ортопедической стоматологии при дентальной имплантации. – М.: РМАПО, 2005. – 167 с.
2. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. – СПб.: Специальная литература, 1999. – 247 с.
3. Грудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направление научных разработок // Стоматология. – 1999. – № 1. – С. 16–21.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 256 с.
5. Ультроструктурные аспекты клеточных популяций мягких тканей десны при хроническом воспалительном процессе / Л.М. Михалева, Т.Г. Бархина, В.Д. Шаповалов и др. // Арх. патол. – 2001. – Вып. 6. – С. 15–20.
6. Морфологический анализ воздействия рихлокаина на слизистую оболочку десны при обострении хронического пародонтита / В.Л. Попков, Л.А. Фаустов, Н.Л. Сычева и др. // Бюл. exper. биол. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 701–704.
7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2001. – 256 с.
8. Lopez N.J., Jara L., Valenzuela C.Y. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76. – P. 234–243.
9. McGuire M.K., Nunn M.E. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival // J. Periodontol. – 1999. – Vol. 70, №1. – P. 49–55.
10. Parkhill J.M., Hennig B.J., Chapple I.L. et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2000. – Vol. 27, №9. – P. 682–689.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 58 (075.8)

СРАВНИТЕЛЬНОЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТКА ВИДОВ РОДА TRIFOLIUM L.

Белашова О.В., Шпанько Д.Н.

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»,
Кемерово, e-mail: pharma@kemsma.ru

Микроскопическое и морфологическое исследования растений проводят, когда необходимо установить таксономическую принадлежность, используя в качестве образцов для сравнения, как правило, гербарные растения. До сих пор не существует методик определения примесей в измельченном, порошкованном растительном сырье. Поэтому анатомические исследования и установление микродиагностических критериев и признаков считается актуальным направлением в решении многих вопросов стандартизации. Изучено морфологическое и анатомическое строение цветка видов рода *Trifolium* L. Проведено исследование 6 растительных видов клевера из растительного семейства бобовые или мотыльковые, произрастающие в дикой природе на территории Западной Сибири. Морфологические и анатомические признаки исследовали по фармакопейным методикам. Выявлены существенные различия в морфологических признаках этих видов и близость их анатомического строения. Результаты исследования подтверждены микрофотографиями исследованных структур цветка и оформлены в виде таблиц.

Ключевые слова: клевер луговой, клевер ползучий, клевер гибридный, клевер люпиновидный, клевер горный, клевер золотистый, морфологические и анатомические признаки, цветок

THE COMPARATIVE ANATOMIC MORPHOLOGICAL STUDY FLOWER OF TRIFOLIUM L. SPECIES

Belashova O.V., Shpanko D.N.

Kemerovo state medical academy, Kemerovo, Russia, e-mail: pharma@kemsma.ru

Microscopic and morphological studies of plants are, when you need to install a taxonomic affiliation, using as a sample for comparison, usually herbarium plants. There is still no methodologies impurities in granulated aspect, порошкованном vegetable raw materials, therefore, anatomical studies and establishment of mikrodiagnosticheskikh criteria and characteristics, is considered to be relevant in tackling many issues of standardization. Investigated morphological and Anatomy of flower species *Trifolium* L. 6 plant species study of clover plant family Fabaceae, faboideae or growing in the wild on the territory of Western Siberia. Morphological and anatomical characteristics studied by farmakopejnym techniques identified significant differences in morphological characteristics of these species and the proximity of their anatomical structures. Mikrofotografiâmi studied the results of the study confirmed the flower structures and decorated in the form of tables.

Keywords: *Trifolium pratense* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium hybridum* L., *Trifolium lupinaster* L., *Trifolium montanum* L., *Trifolium aureum* L., morphological and anatomical structure, flower

Необходимость микроскопического исследования цветка растений возникает, если следует установить таксономическую принадлежность, используя в качестве образцов для сравнения, как правило, гербарные растения.

Микроскопический анализ широко используется в фармакогнозии для установления принадлежности измельченных растений определенному лекарственному средству, а также однородности и доброкачественности лекарственного растительного сырья при процедуре стандартизации. Именно это обуславливает важность анатомо-диагностических признаков для фармацевтов [1].

Однако сведения о цветке, накопленные специалистами различных отраслей ботаники, в основном касаются морфологического строения, анатомическое описание разрозненно, содержится в малодоступной для экспертов литературе и не исчерпывает всего многообразия признаков.

Целью настоящих исследований является сравнительная диагностика анатомо-морфологических признаков цветка видов рода *Trifolium* L., произрастающих в Кемеровской области.

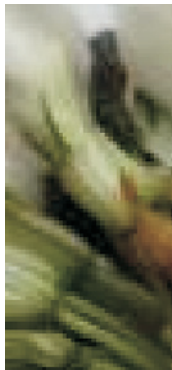
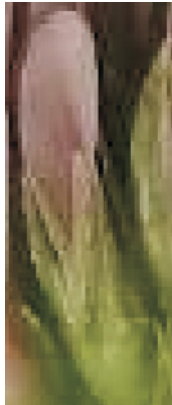
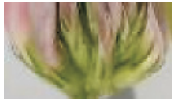
Для достижения этой цели была разработана оптимальная методика приготовления микропрепаратов, в ходе работы выявлены наиболее информативные диагностические признаки, которые описаны по единому алгоритму сравнительно-анатомического анализа. В диком виде на территории Кузбасса встречаются клевер луговой, клевер ползучий, клевер гибридный, клевер люпиновидный, клевер горный и клевер золотистый [2]. Поэтому именно на этих видах мы акцентируем свое внимание.

Объекты исследования – цветки видов рода *Trifolium* L. (*T. pratense* L., *T. repens* L., *T. hybridum* L., *T. lupinaster* L., *T. montanum* L., *T. aureum* L.) – собирали на территории Кемеровской области, согласно общепринятым методикам [3]. Подготовку материала проводили, соблюдая нормативные требования и общепринятые методики [4]. Готовили микропрепараты венчика и чашелистиков с поверхности [5] и фотографировали их.

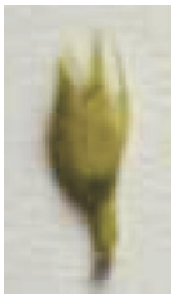
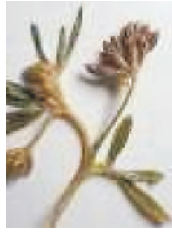
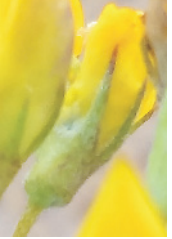
Для более наглядного представления полученных результатов морфологические и анатомические характеристики оформлены нами в виде таблиц (табл. 1, 2).

Таблица 1

Сравнительно-морфологическое описание цветков различных видов клевера

Вид клевера	Форма соцветия	Венчик в диаметре (мм)	Длина чашечки (мм)	Зубцы чашечки	Опушение чашечки
1	2	3	4	5	6
Клевер луговой (Trifolium pratense L.)	Шаровидные головки 	5–15 мм 	6–8 мм 	Шиловидные, длинно-оттопыренно-волосистые, нижний зубец почти вдвое длиннее трубки, остальные почти равны ей	Снаружи волосистая, в зеве закрыта волосистым кольцом 
Клевер ползучий (Trifolium repens L.)	Шаровидные рыхлые головки 	6–12 мм 	Около 4 мм 	Ланцетно-шиловидные зубцы 	Голая
Клевер гибридный (Trifolium hybridum L.)	Шаровидные головки 	7–9 мм 	Около 3 мм 	Шиловидные зубцы, два верхних зубца немного длиннее остальных	Почти голая 
Клевер люпиновидный (Trifolium lupinaster L.)	Зонтико-видные головки 	10–15 мм 	6–8 мм 	Почти равные ланцетно-шиловидные зубцы, немного превышающие длину трубки	Волосистая

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Клевер горный (<i>Trifolium montanum</i> L.)	Эллиптические или яйцевидные головки 	7–9 мм 	3–4 мм 	Чашечка примерно до половины рассечена на почти ровные ланцетные зубцы, с открытым голым зевом	Волосистая 
Клевер золотистый (<i>Trifolium aureum</i> L.)	Головчатые соцветия 	10–15 мм 	2,5–3,5(4) мм 	Нижние ланцетно-линейные зубцы в 2–4 раза длиннее верхних, на кончике с единичными длинными волосками	Два верхних ланцетных зубца, как и трубка, голые

Проведенное сравнительное описание свидетельствует о том, что, помимо окраски венчика, для каждого вида клевера диагностируются морфологические признаки, например, волосистую чашечку, а также форму и размеры зубцов чашечки можно считать основными, наиболее значимыми особенностями у клевера лугового. Для клевера ползучего особое диагностическое значение имеет окраска цветков, наличие пленчатых ланцетных прицветников, голой чашечки; для клевера гибридного – жилки на трубке венчика в количестве 5, почти голые; для клевера люпиновидного – зонтиковидные головки, волосистая чашечка с почти равными зубцами, немного превышающими длину трубки; для клевера горного – соцветия эллиптические головки чаще по две на каждом стебле, на длинных густо-волосистых ножках, цветки распускаются постепенно снизу вверх, чашечка снаружи волосистая, с ровными зубцами; для клевера золотистого – овальные головки сидят на коротких пазушных цветоносах, пленчатая чашечка.

На представленных микрофотографиях видны удлинённые клетки эпидермиса венчика с тонкими прямыми стенками. Чашелистики покрыты простыми волосками, эпидермальные клетки чашелистиков имеют слабоизвилистые стенки, за исключением клевера золотистого.

Описания признаков по микропрепаратам и их фотографиям, представленным выше, можно считать характерными родовыми.

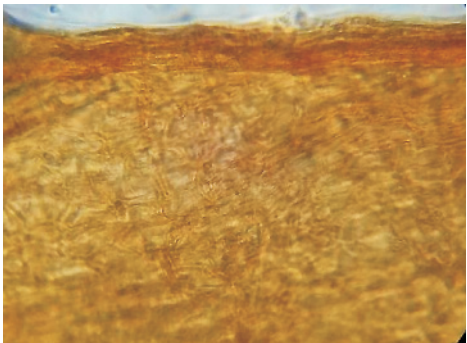
Однако, опираясь на изложенные выше особенности, а также, беря во внимание литературные описания анатомических признаков некоторых отдельно взятых частей и органов клевера, и обобщив их, можно сформулировать характерные родовые микродиагностические критерии. К ним относятся:

- описание клеток верхнего и нижнего эпидермиса;
- тип устьичного аппарата;
- простые одноклеточные волоски; на месте прикрепления которых клетки эпидермиса располагаются радиально, образуя розетку;
- эпидермис венчика цветка состоит из удлинённых клеток с тонкими прямыми стенками;
- эпидермис чашелистиков представлен многогранными и слабоизвилистыми клетками, покрыт волосками того же типа.

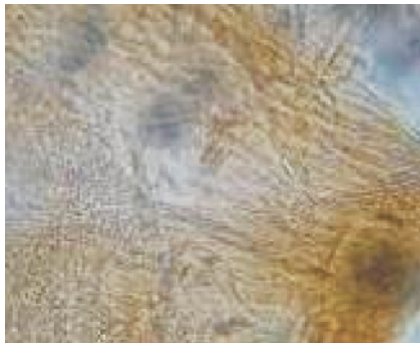
Таким образом, выявленные родовые микродиагностические признаки травы клевера могут быть использованы при определении подлинности этого растительного сырья, а также для составления проекта статьи нормативно-технического документа. Кроме того, перечень родовых анатомо-диагностических критериев является основой для целенаправленного, более тщательного, углубленного и детального изучения анатомической картины травы каждого вида клевера в отдельности.

Таблица 2

Сравнительно-анатомическое описание цветков различных видов клевера

Название видов растений рода <i>Trifolium</i> L.	Микрофотографии структур венчика и чашелистиков	
	эпидерма	простые волоски
1	2	3
<i>T. pratense</i> L.		
<i>T. repens</i> L.		
<i>T. hybridum</i> L.		
<i>T. lupinaster</i> L.		

Окончание табл. 2

1	2	3
<i>T. montanum</i> L.		
<i>T. aureum</i> L.		

Список литературы

1. Совершенствование стандартизации и контроля качества растительного сырья методом микроскопического исследования / А.И. Попов, В.В. Баранова, Е.А. Черкасова, Т.Б. Шайдулина, Д.Н. Шпанько // Ресурсосберегающие технологии в сельском хозяйстве Западной Сибири: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2009. – С. 137–139.
2. Флора Сибири. Fabaceae (Leguminosae): в 14 т. / А.В. Положий [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1994. – Т.9.
3. Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций / под. ред. А.И. Шретера. – М., 1985.
4. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. доп. – М.: Медицина, 1989. – Вып. 2. – 400 с.
5. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Р.П. Барыкина, Т.Д.Веселова, А.Г. Девятов,

Х.Х. Джалилова, Г.М. Ильина, Н.В. Чубатова. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.

Рецензенты:

Кузнецов П.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития», г. Кемерово;

Дружинин В.Г., д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 20.11.2011.

УДК: 796.01:612

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ИННОВАЦИОННЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ

Ванюшин Ю.С., Ванюшин М.Ю.

ФГОУ ВПО «Казанский государственный аграрный университет»,
Казань, e-mail: info@kazgau.ru

Изучены показатели кардиореспираторной системы спортсменов разного возраста, занимающихся видами спорта на выносливость, при нагрузке повышающейся мощности. Для сбора необходимой информации использовался разработанный нами комплексный подход, состоящий в регистрации возможно большего количества синхронно фиксируемых и сопоставимых показателей, принимающих активное участие в обеспечении организма кислородом. Нами одновременно регистрировались дифференциальная реограмма, электрокардиограмма, определялись показатели внешнего дыхания и газообмена. В качестве физической нагрузки применялась работа на велоэргометре ступенчато-повышающейся мощности от 50 до 200 Вт. Показано, что динамика этих показателей разная, зависящая от величины нагрузки. В группе подростков и спортсменов 36–60 лет физическая нагрузка обеспечивалась большим напряжением кардиореспираторной системы. Для суждения о реакциях организма спортсменов при нагрузках рекомендуется использовать коэффициент комплексной оценки, состоящий из показателей кардиореспираторной системы.

Ключевые слова: адаптация, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, нагрузка повышающейся мощности, спортсмены, кардиореспираторная система

INTERRELATION BETWEEN INDICES OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AS INNOVATIVE WAY TO ASSESS FUNCTIONAL OPPORTUNITIES OF SPORTSMEN

Vanyushin Y.S., Vanyushin M.Y.

Kazan State Agrarian University, Kazan, e-mail: info@kazgau.ru

The indices of cardiorespiratory system of sportsmen of different age and doing endurance kinds of sport during the ascending intensity of the physical exercise have been researched. To collect necessary information we developed and used a complex approach that involves registration of bigger numbers of synchronously fixed and comparable indices that take an active part to provide the body with oxygen. We registered differential rheogram, electrocardiogram, indices of external breath and gas exchange at the same time. As a physical load we used exercises on veloergometer of gradually increasing power from 50 to 200 Watt. It has been revealed that the dynamics of those indices is different and depends on the intensity of the physical exercise. In the group of teenagers and sportsmen aged between 36 and 60 the physical load has been provided by bigger intensity of cardiorespiratory system. To estimate the reactions of sportsmen's bodies during the physical exercises it is recommended to use a coefficient of complex estimation involving cardiorespiratory system's indices.

Keywords: adaptation, cardiovascular and respiratory systems, ascending intensity of physical exercise, sportsmen, cardiorespiratory system

В адаптации организма к физическим нагрузкам принимают участие различные системы, которые, по мнению Н.Д. Граевской с соавт. [8], «на основе интимных механизмов образуют взаимосвязь систем и органов для достижения конкретной цели в данном виде деятельности». Особое значение при этом имеет адаптация тех систем и функций, которые считаются ведущими в избранном виде спорта, объединенных характером двигательной деятельности [1, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров кардиореспираторной системы у спортсменов разного возраста, занимающихся видами спорта на выносливость, во время нагрузки повышающейся мощности и введение показателя, учитывающего функциональные возможности спортсменов.

Методы и организация исследования

Исследования проводились в лаборатории функциональной диагностики на кафедре «Физическое

воспитание» Казанского государственного аграрного университета.

Для сбора необходимой информации использовался разработанный нами комплексный подход, состоящий в регистрации возможно большего количества синхронно фиксируемых и сопоставимых показателей, принимающих активное участие в обеспечении организма кислородом [4, 5, 6]. В связи с этим нами одновременно регистрировались дифференциальная реограмма, ЭКГ, определялись показатели внешнего дыхания и газообмена. В качестве физической нагрузки применялась работа на велоэргометре ступенчато-повышающейся мощности без пауз отдыха от 50 до 200 Вт.

В исследованиях принимали участия спортсмены мужского пола в возрасте 15–60 лет, в количестве 103 человек, имеющие спортивную квалификацию от мастера спорта до 1-го разряда, которые были распределены на 4 группы: 1 – подростки 15–16 лет (11 чел.), 2 – юноши 17–21 лет (22 чел.), 3 – мужчины 22–35 лет (20 чел.), 4 – мужчины 36–60 лет (19 чел.), занимающиеся видами спорта на выносливость.

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали результаты наших исследований [2, 3, 5, 7], имеются различные

механизмы, обеспечивающие в достаточной степени организм кислородом при мышечной деятельности и зависящие от возраста спортсменов. К наиболее совершенным можно отнести механизмы, связанные с увеличением показателей минутного объема крови (МОК) и коэффициента использования кислорода (КИО₂), которые по результатам наших исследований характерны для групп юношей и взрослых спортсменов, а для групп подростков и спортсменов в возрасте 36–60 лет – с повышением величин минутного объема дыхания (МОД). С точки зрения теории функциональных систем [9], при мышечной деятельности происходит активное взаимодействие вегетативных функций конечному результату. В качестве полезного приспособительного

результата в наших исследованиях выступает обеспечение организма кислородом. Для того чтобы судить об эффективности кислородного обеспечения, основанном на принципе комплексного подхода, необходимо введение показателя, учитывающего реакцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем. С этой целью нами был предложен коэффициент комплексной оценки кардиореспираторной системы на физическую нагрузку и представляющий собой отношение показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выраженный в процентах:

$$(УОК \cdot КИО_2) / (ЧСС \cdot МОД).$$

Полученные результаты представлены в таблице.

Коэффициент комплексной оценки обеспечения организма кислородом в группах подростков (1), юношей (2) и взрослых спортсменов (3, 4) при нагрузке повышающейся мощности

Нагрузка	Группы спортсменов			
	1	2	3	4
Исходное состояние	178,36 ± 30,75	303,33 ± 23,53 ⁺	376,83 ± 51,34 [*]	283,21 ± 21,83 ^у
50 Вт	92,00 ± 11,57	180,51 ± 10,66 ⁺	210,48 ± 13,59 [*]	141,97 ± 7,93 ^{у*}
100 Вт	55,01 ± 7,13	134,12 ± 7,14 ⁺	159,42 ± 12,06 [*]	116,24 ± 5,71 ^{у*}
150 Вт	40,11 ± 6,24	96,15 ± 5,26 ⁺	114,15 ± 10,06 [*]	76,60 ± 5,45 ^{у*}
200 Вт	25,56 ± 3,02	69,63 ± 4,53 ⁺	82,99 ± 5,63 [*]	49,35 ± 4,45 ^{у*}

Примечания:

- + – статистическая достоверность различий между группами 1 и 2;
- * – статистическая достоверность различий между группами 1 и 3;
- ^у – статистическая достоверность различий между группами 1 и 4;
- ^х – статистическая достоверность различий между группами 2 и 4;
- – статистическая достоверность различий между группами 3 и 4.

Коэффициент комплексной оценки обеспечения организма кислородом с увеличением мощности работы снижался и наиболее значительно в группах подростков и спортсменов 36–60 лет, что свидетельствует о ведущей роли у них дыхания в обеспечении организма кислородом. Между группами подростков, спортсменов 36–60 лет и остальными группами испытуемых достоверные различия в отношении коэффициента комплексной оценки кардиореспираторной системы наиболее четко проявились с первой ступени нагрузки. Следовательно, даже небольшие по мощности нагрузки могут выявить по предлагаемому показателю различия между возрастными группами.

Включение механизмов адаптации к физическим нагрузкам происходит не одновременно. Это можно видеть на примере нагрузок повышающейся мощности. При нагрузке мощностью в 50 Вт во всех груп-

пах спортсменов доминирующее значение приобретает сердечно-сосудистая система. В этом случае, помимо вполне естественной хронотропной реакции, наблюдается увеличение насосной функции сердца. Нами было отмечено, что сердечный выброс в равной степени обеспечивался как за счет частоты сердечных сокращений (ЧСС), так и ударного объема крови (УОК). В дальнейшем при повышении мощности нагрузки в группе подростков рост сердечного выброса в большей степени, чем в других группах происходил благодаря увеличению частоты сердцебиений, что является малоэффективным механизмом поддержания МОК на должном уровне. В других группах МОК обеспечивался как за счет ЧСС, так и ударного выброса. Однако и в этих группах роль частоты сердцебиений в процентном отношении больше, чем ударного выброса. Но при этом хронотропная реакция сердца не достигает своих предельных значений,

т.е. сохраняется функциональный резерв, который может быть использован для улучшения спортивных результатов и повышения физической работоспособности.

При дальнейшем повышении мощности нагрузки в группах подростков и спортсменов 36–60 лет возрастает значение дыхательного компонента кардиореспираторной системы, т.е. аппарат внешнего дыхания приобретает значение ведущего фактора в обеспечении организма подростков кислородом. При этом компенсируется насосная функция сердца, т.к. не наблюдается рост величины УОК. Следовательно, компенсация производительности сердца в группе подростков и спортсменов 36–60 лет происходит по «дыхательному» типу.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что на протяжении мышечной нагрузки повышающейся мощности в организме происходят неоднократные динамические перестройки результатов деятельности различных физиологических систем, направленные на достижение в каждый момент времени оптимального для организма приспособительного эффекта. В этом проявляется надежность биологической системы, которая обеспечивается, как показали наши исследования, дублированием элементов функциональной системы по адаптации организма к нагрузкам.

Заключение

Анализ параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем свидетельствует, что динамика кардиореспираторных показателей разная, и поддержание задаваемой нагрузки обеспечивается различным сочетанием взаимодействия систем транспорта и утилизации кислорода, зависящее от возраста спортсменов. В группе подростков и спортсменов 36–60 лет физическая нагрузка обеспечивается большим напряжением кардиореспираторной системы. Предлагаемый нами коэффициент комплексной оценки обеспечения организма кислородом может быть использован для суждения о компенсаторных и адаптивных реакциях организма спортсменов при выполнении ими физических нагрузок повышающейся мощности.

Список литературы

1. Абзалов Р.А. Насосная функция сердца развивающегося организма и двигательный режим. – Казань: ТГПУ, 2005. – 276 с.
2. Ванюшин М.Ю. Корреляционные связи показателей кардиореспираторной системы с физической работоспособностью спортсменов мужского пола, разного возраста и занимающихся различными видами спорта при нагрузке повышающейся мощности // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 14–17.
3. Ванюшин М.Ю., Ванюшин Ю.С., Хайруллин Р.Р. Влияние направленности тренировочного процесса и возраста на реакции насосной функции сердца спортсменов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 220–222.
4. Ванюшин М.Ю., Ванюшин Ю.С. Адаптация кардиореспираторной системы спортсменов разных видов спорта и возраста к физической нагрузке. – Казань: Изд-во ООО «Печать-Сервис-XXI век», 2011. – 138 с.
5. Ванюшин Ю.С., Ситдилов Ф.Г. Адаптация сердечной деятельности подростков к нагрузке повышающейся мощности // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 2. – С. 91–97.
6. Ванюшин Ю.С., Ситдилов Ф.Г. Адаптация сердечной деятельности и состояние газообмена у спортсменов к физической нагрузке // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 4. – С. 69–73.
7. Ванюшин Ю.С., Ситдилов Ф.Г., Ванюшин М.Ю. Компенсаторные механизмы адаптации кардиореспираторной системы спортсменов разного возраста // Казанский медицинский журнал. – 2001. – Т. 82, № 1. – С. 12–14.
8. К вопросу об унификации оценки функционального состояния спортсменов / Н.Д. Граевская, Т.И. Долматова, Г.Е. Калугина и др. // Теория и практика физической культуры. – 1995. – №2. – С. 11–15.
9. Судаков К.В. Рефлексы и функциональная система. – Новгород, 1997. – 399 с.
10. Хайруллин Р.Р. Косарева О.В. Влияние физической нагрузки повышающейся мощности на показатели кардиореспираторной системы спортсменов с различными типологическими особенностями кровообращения // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 393–396.

Рецензенты:

Нигматуллина Р.Р., д.б.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Министерство здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань;

Ситдилов Ф.Г., д.б.н., профессор, профессор кафедры анатомии, физиологии и охраны здоровья человека ФГБОУ ВПО «Казанский федеральный университет» Министерство здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 28.11.2011.

УДК 581.17: 581.19: 581.52

ОБРАЗОВАНИЕ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА И ПРОЯВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЛИСТЬЯХ ДРЕВЕСНЫХ РАСТЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

Гарифзянов А.Р.

Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, Тула,

e-mail: Garifzyanov86@yandex.ru

В статье приведены результаты исследования комплекса физиолого-биохимических показателей 7 видов древесных растений, произрастающих в условиях промышленного загрязнения и инициированного загрязнителями окислительного стресса. Показано, что *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* проявляют видоспецифичную реакцию на повышенное содержание загрязнителей в среде, выражающуюся в избыточной генерации перекиси водорода в листьях, в повреждении мембран вследствие перекисного окисления, снижении количества и изменении соотношения фотосинтетических пигментов (хлорофиллов а и b, зеленых и желтых пигментов). В листьях *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* и *L. sibirica* признаки окислительного стресса отмечены не были.

Ключевые слова: промышленное загрязнение, древесные растения, активные формы кислорода, перекись водорода, окислительный стресс

PEROXIDE HYDROGEN FORMATION AND OXIDIZING STRESS DISPLAY IN WOOD PLANTS LEAVES IN THE INDUSTRIAL POLLUTION CONDITIONS

Garifzyanov A.R.

The Tula state pedagogical university of L.N. Tolstoy, Tula, e-mail: Garifzyanov86@yandex.ru

In article results of a physiology-biochemical indicators complex research of 7 the wood plants kinds growing in the industrial pollution conditions and oxidizing stress initiated by pollutants are resulted. It is shown that *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* and *B. pendula* show specific reaction to the raised maintenance of pollutants in the environment, expressed in superfluous generation of hydrogen in leaves peroxide, in damage of membranes owing to peroxide oxidations, decrease in quantity and change of a parity of photosynthetic pigments (a chlorophyll a and b, green and yellow pigments). In leaves *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* and *L. sibirica* signs of oxidizing stress haven't been noted.

Keywords: industrial pollution, wood plants, active oxygen forms, hydrogen peroxide, oxidizing stress

Урбанизированные территории испытывают антропогенное давление многочисленных факторов, среди которых преобладающую роль играют промышленные предприятия и транспорт. В окрестностях локальных источников загрязнения повреждение растений может привести к полной деградации природных комплексов [7].

Как известно, загрязнители (в том числе тяжелые металлы) инициируют развитие в клетках живых организмов окислительного стресса, обязательным условием возникновения которого является избыточное образование активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-радикал (анион-радикал) $O_2^{\cdot-}$, гидроперекисный радикал $HO_2^{\cdot}$, гидроксил-радикал $HO^{\cdot}$, перекись водорода H_2O_2 , синглетный кислород 1O_2 [10]. В результате повышенной генерации АФК в клетках может произойти окисление липидов, углеводов, белков, повреждение ДНК и РНК, дезорганизация цитоскелета [5].

Несмотря на имеющиеся в научной литературе данные об индукции образования АФК под действием различных абиотических факторов, многие особенности механизма развития окислительного стресса в техногенных условиях остаются неясны-

ми. Это, в первую очередь, касается выяснения видоспецифических особенностей протекания окислительного стресса. На основании вышеизложенного было организовано исследование, целью которого являлось изучение комплекса физиолого-биохимических показателей древесных растений, произрастающих в условиях промышленного загрязнения, в связи с инициируемым окислительным стрессом.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны 7 преобладающих в условиях урбозокосистем видов древесных растений: *Sorbus aucuparia* L., *Betula pendula* Roth., *Populus nigra* L., *Tilia cordata* Miller., *Acer platanoides* L., *Aesculus hippocastanum* L., *Larix sibirica* Ledeb. Листья растений отбирали с ветвей 1–2 года жизни на расстоянии 2–3 метров от поверхности грунта по периметру кроны деревьев типичного габитуса одного возраста. Пробоотбор проводили на территории 3-х постоянных модельных площадок, различающихся по уровню загрязненности почвенного покрова тяжелыми металлами (табл. 1).

Содержания перекиси водорода в листьях определяли по методу, основанному на образовании окрашенного комплекса пероксида титана [6]. Оценка степени перекисного окисления липидов (ПОЛ) была проведена по методу, основанному на определении

количества соединений, взаимодействующих с тиробарбитуровой кислотой в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) [8]. Содержание фотосинтетиче-

ских пигментов (хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов) определяли спектрофотометрически в этанольных экстрактах [9].

Таблица 1

Геохимическая характеристика модельных площадок [2]

Точка пробоотбора	Местоположение	Химическая ассоциация*	Превышение ПДК (ОДК)	Суммарный показатель загрязнения (Z_c)**
I	ОАО «Косогорский металлургический завод»	Fe, Mn, Ti, Sc, V, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Rb, Sr, Zr, Ba, Pb	Mn (в 4,7 раз), Zn (в 2 раза), Pb (1,4 раза)	34
II	ОАО СП АК «Тулачермет», ОАО «Ванадий-Тулачермет», ОАО «Палема»	Fe, Mn, Ti, Sc, V, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Rb, Sr, Zr, Pb	Zn (в 1,2 раза)	24
Контроль	Центральный парк культуры и отдыха им. П.П. Белюсова	---	---	0

Примечания:

* – группа элементов, обнаруживаемая в изучаемом объекте в количестве, отличном от критериального (фоновом) уровня;

** – суммарный показатель загрязнения (Z_c) – аддитивная сумма превышений коэффициентов концентраций химических элементов над критериальным (фоновым) уровнем.

Каждый опыт проводили в трех биологических по три аналитических повторности. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ MS Excel 2003 и SigmaStat 3.1. В таблицах и на рисунках представлены средние арифметические значения определяемых величин и их стандартные ошибки ($P > 0,95$).

Результаты исследования и их обсуждение

Перекись водорода является относительно стабильным соединением (время жизни около 1 мс), способным диффундировать от места образования [3]. Проведенное исследование показало, что ее содержание в листьях в контроле

колебалось в пределах от $0,018 \pm 0,004$ до $0,104 \pm 0,010$ ммоль/г сырой массы (рис. 1). При этом наибольший уровень данной АФК был обнаружен в листьях *Ac. platanoides*, наименьший – у *P. nigra*. Различные поллютанты, в том числе тяжелые металлы, могут способствовать избыточной генерации в клеточных компартментах H_2O_2 . В результате проведенного исследования установлено, что в листьях *P. nigra*, *T. cordata* и *B. pendula*, произрастающих в условиях промышленного загрязнения, содержание перекиси было соответственно в 2,5, 1,8–2,5 и 1,5 раза больше, чем в контроле.

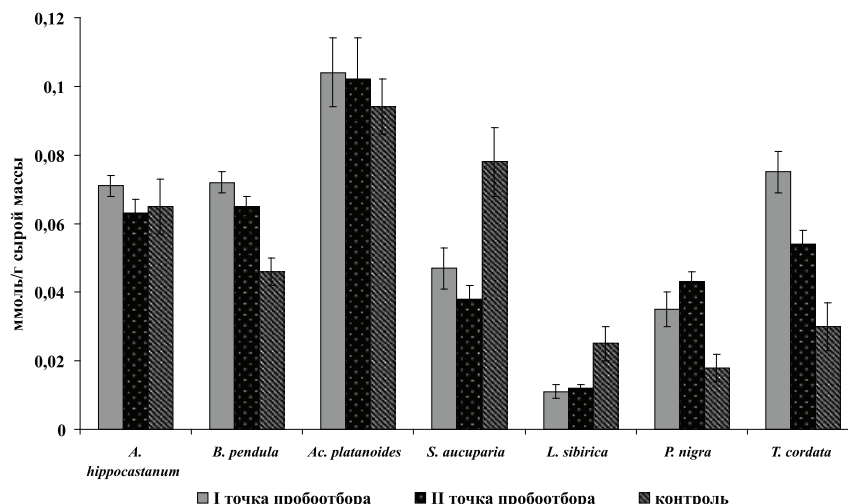


Рис. 1. Содержание перекиси водорода в листьях древесных растений

Известно, что перекись водорода, генерирующаяся в стрессовых условиях, способна вызвать широкий спектр повреждений [5]. При этом одной из основных мишеней дей-

ствия H_2O_2 , как и других АФК, являются липиды. Проведенное исследование показало, что содержание МДА, являющегося продуктом перекисного окисления фосфолипидов

мембран, в листьях контрольных растений определялось видовой принадлежностью (рис. 2). В целом конститутивный уровень МДА находился в пределах от $0,48 \pm 0,14$ до $2,47 \pm 0,22$ нмоль/г сырой массы в зависимости от вида растения. Высоким конститутивным уровнем диальдегида характеризовались листья *Ac. platanoides*, превышающим такой показатель для других видов в 2–5 раз. Наименьший конститутивный уровень МДА был характерен для листьев *B. pendula* ($0,48 \pm 0,14$ нмоль/г сырой массы).

Выше было показано, что произрастание древесных растений в условиях промышленного загрязнения приводит к изменению количества H_2O_2 в их тканях (см. рис. 1). Содержание малонового диальдегида также варьировалось в зави-

симости от вида и точки произрастания. В частности, уровень МДА был выше контрольного значения в среднем на 35 %, на 27–45 % и в 2 раза соответственно, в листьях *P. nigra*, *T. cordata* и *B. pendula*. По-видимому, генерация перекиси в листьях древесных растений обуславливала увеличение интенсивности ПОЛ, диагностируемое по возрастанию количества МДА. Данное предположение подтвердилось рассчитанными положительными коэффициентами корреляции в паре признаков « H_2O_2 –МДА», равными 0,98 (*B. pendula*), 0,88 (*P. nigra*) и 0,5 (*T. cordata*). Таким образом, для клеток *P. nigra*, *B. pendula* и *T. cordata*, произрастающих в условиях промышленного загрязнения, было характерным развитие окислительного стресса.

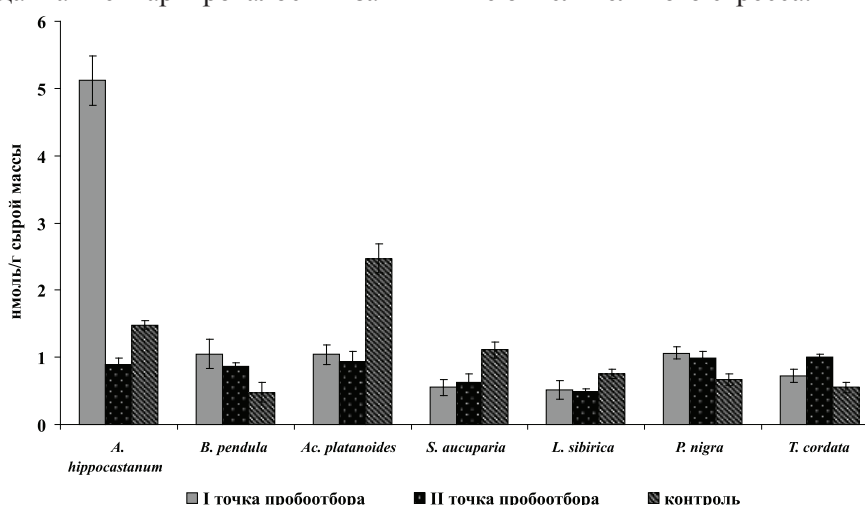


Рис. 2. Содержание малонового диальдегида (МДА) в листьях древесных растений

Кроме того, в результате проведенного исследования были выявлены виды древесных растений, в листьях которых интенсивность окислительных процессов снижалась в условиях техногенно загрязненной среды. В частности, в листьях *Ac. platanoides*, *L. sibirica* и *S. aucuparia* количество МДА было меньше в среднем в 2,7, 2 раза и на 30 % соответственно чем в контроле. Реакция *A. hippocastanum* значительно отличалась от других видов. Содержание МДА в листьях этого растения, произрастающего в условиях I точки пробоотбора, значительно превосходило контрольные величины (в 3,5 раза). Однако в условиях II точки пробоотбора происходило снижение количества МДА на 42 %. Данное обстоятельство может быть связано с индивидуальными метаболическими перестройками *A. hippocastanum*, происходящими в результате воздействия поллютантов.

Известно, что интенсификация процессов ПОЛ, обусловленная воздействием пол-

лютантов, может негативно сказываться на метаболизме растений. Хлоропласты являются мощными источниками АФК, что связано с перевосстановлением и перевозбуждением антенных комплексов в результате дисбаланса между поглощением квантов световой энергии и возможностью ее реализации в фотосинтезе [4]. В соответствии с этим одним из наиболее чувствительных к техногенному загрязнению аппаратов растений является фотосинтетический, критическим для функционирования которого является количество пигментов и соотношение их разных групп.

Проведенное исследование показало, что виды древесных растений значительно различались по количеству пигментов. Содержание хлорофилла *a* колебалось в пределах от $1,89 \pm 0,23$ до $4,76 \pm 0,67$ мг/г, хлорофилла *b* – от $0,76 \pm 0,16$ до $1,83 \pm 0,13$ мг/г сырой массы (табл. 2). При этом максимальным конститутивным уровнем хлорофилла *a* и *b* характеризовались листья *A. hippocastanum*, минимальным – *P. nigra*.

Содержание каротиноидов также сильно варьировало – от $0,43 \pm 0,11$ мг/г в листьях *P. nigra* до $1,07 \pm 0,11$ мг/г у *A. hippocastanum* (см. табл. 2).

Таблица 2

Содержание фотосинтетических пигментов в листьях древесных растений

Вид	Точка пробоотбора	Содержание, мг/г сырой массы $\pm \sigma$		
		хлорофилла <i>a</i>	хлорофилла <i>b</i>	каротиноидов
<i>A. hippocastanum</i>	I	$0,68 \pm 0,11$	$0,36 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,09$
	II	$0,72 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,14$	$0,27 \pm 0,08$
	контроль	$4,76 \pm 0,67$	$1,83 \pm 0,13$	$1,07 \pm 0,11$
<i>B. pendula</i>	I	$0,96 \pm 0,13$	$0,59 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,09$
	II	$0,80 \pm 0,18$	$0,57 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,07$
	контроль	$1,89 \pm 0,23$	$0,77 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,09$
<i>Ac. platanoides</i>	I	$0,97 \pm 0,21$	$0,38 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,09$
	II	$0,88 \pm 0,14$	$0,37 \pm 0,09$	$0,20 \pm 0,06$
	контроль	$3,35 \pm 0,55$	$1,29 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,09$
<i>S. aucuparia</i>	I	$1,50 \pm 0,13$	$0,60 \pm 0,15$	$0,39 \pm 0,07$
	II	$1,24 \pm 0,12$	$0,50 \pm 0,16$	$0,32 \pm 0,04$
	контроль	$2,56 \pm 0,10$	$1,06 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,09$
<i>L. sibirica</i>	I	$0,82 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,03$
	II	$0,91 \pm 0,11$	$0,39 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,05$
	контроль	$2,88 \pm 0,35$	$1,16 \pm 0,12$	$0,67 \pm 0,13$
<i>P. nigra</i>	I	$0,70 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,13$	$0,29 \pm 0,03$
	II	$0,32 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,10$	$0,15 \pm 0,02$
	контроль	$1,89 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,16$	$0,43 \pm 0,11$
<i>T. cordata</i>	I	$0,70 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,04$
	II	$0,16 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$
	контроль	$2,56 \pm 0,21$	$0,86 \pm 0,11$	$0,58 \pm 0,11$

Сравнительный анализ содержания различных групп фотосинтетических пигментов в листьях древесных растений в условиях промышленного загрязнения показал, что универсальной реакцией растений на стресс является снижение их количества. В частности, при произрастании в условиях СЗН количество хлорофиллов *a* и *b* оказывалось меньше, чем в контроле в 2–16 и 1,3–9 раз соответственно. Наибольшая убыль хлорофиллов была характерна для листьев *A. hippocastanum* и *T. cordata*. Наиболее значительным уменьшение количества каротиноидов оказалось у *A. hippocastanum* (в 5 раз) в I точке пробоотбора и *T. cordata* (в 7 раз) во II; наименьшим – для *P. nigra* в I и II точках пробоотбора.

В настоящее время хорошо известно, что по своим функциональным свойствам молекулы пигментов неравнозначны: одни из них входят в состав реакционных центров фотосистем, другие выполняют только светособирающую функцию, поэтому критичным для поддержания нормального уровня фотосинтеза и сопряженных энергетических процессов является соотношение разных групп фотосинтетических пигментов. Проведенное нами исследование показало, что соотношение двух форм хлорофилла (*a/b*) в листьях древесных растений различалось (см. табл. 2). При этом в контрольной точ-

ке это соотношение колебалось в пределах 2,4–3,0, т.е. находилось в пределах физиологической нормы. Однако увеличение количества поллютантов в среде приводило к значительным модификациям данного показателя. В частности, для 4 изученных видов (*P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula*) было выявлено снижение соотношения количества хлорофилла *a* и *b* в 1,5–2,5, 2, 1,5–2 и 1,5 раза соответственно. В то же время в листьях *S. aucuparia*, *L. sibirica* и *Ac. platanoides* одновременно с уменьшением количества хлорофиллов их соотношение оставалось практически неизменным и соответствовало контрольным значениям.

Еще одним важным показателем напряженности энергетических процессов в хлоропластах является соотношение пулов зеленых и желтых пигментов (Хл(*a + b*)/Кар). Проведенное исследование показало, что соотношение «Хл(*a + b*)/Кар» в листьях контрольных растений находилось в пределах от 5,40 (*S. aucuparia*) до 6,44 (*Ac. platanoides*). Такое соотношение фотосинтетических пигментов является типичным для здоровых, хорошо функционирующих зеленых растений. Однако произрастание растений в условиях, характеризующихся повышенным содержанием тяжелых металлов в почве, приводило к изменению величины данного показателя.

По показателю отношения общего хлорофилла и каротиноидов виды древесных растений образуют те же группы, что и при анализе соотношения различных форм хлорофиллов, т.е. в листьях *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* отношение «Хл(a + b)/Кар» было ниже контрольной величины на 20–30, 34–45, 18–28 и 16–20% соответственно, а в листьях *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* и *L. sibirica* соотношение соответствовало контрольному (см. табл. 2).

Поскольку в листьях *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* и *L. sibirica* соотношение фотосинтетических пигментов оставалось в пределах нормы, то общее снижение их количества, по-видимому, отражает не столько характер поврежденности аппарата фотосинтеза в целом, сколько переход на новый физиологический уровень функционирования, что позволяет ему относительно стабильно работать, но, возможно, с меньшей эффективностью. Одновременно с этим разбалансировка между количеством фотосинтетических пигментов в листьях *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* свидетельствует о неблагоприятных изменениях активности фотосинтетического аппарата, что в конечном итоге может отразиться на росте и продуктивности растений. Снижение количества пигментов с одновременным изменением их соотношения у *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* может быть следствием нарастающего под действием поллютантов окислительного стресса.

На сегодняшний день хорошо известно, что мембраны тилакоидов являются мишенями H_2O_2 [4]. В соответствии с этим можно предположить, что снижение количества фотосинтетических пигментов и падение величины отношения количества зеленых и желтых пигментов является, отчасти, следствием ПОЛ, степень которого возрастает при окислительном стрессе, индуцированном промышленными загрязнителями (см. рис. 2). Корреляционный анализ взаимоотношений в паре признаков «накопление МДА» и «соотношение Хл(a + b)/Кар» подтвердил данную гипотезу. Выявлен отрицательный коэффициент корреляции (r) между интенсивностью ПОЛ в листьях *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* и соотношением зеленых и желтых пигментов в них. Он оказался равным -0,84, -0,75, -0,55 и -0,88 соответственно.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что генерация H_2O_2 в тканях *P. nigra*, *T. cordata*, *A. hippocastanum* и *B. pendula* в результате воздействия поллютантов приводила к разнонаправленным изменениям метаболических реакций, обе-

спечающих гомеостаз. Данные нарушения проявлялись в повреждении мембран вследствие ПОЛ, снижении количества и изменении соотношения фотосинтетических пигментов (хлорофиллов, зеленых и желтых пигментов). В листьях *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* и *L. sibirica* признаки окислительного стресса отмечены не были, а снижение количества фотосинтетических пигментов, происходящее на фоне стабильного их соотношения, по-видимому, отражало переход фотосинтетического аппарата на новый физиологический уровень функционирования. Это становилось возможным благодаря функционированию в тканях *S. aucuparia*, *Ac. platanoides* и *L. sibirica* мощной антиоксидантной системы, изменение активности компонентов которой в условиях промышленного загрязнения было показано в предыдущих публикациях [1].

Список литературы

1. Сравнительный анализ активности компонентов антиоксидантной системы древесных растений в условиях техногенного стресса / А.Р. Гарифзянов, С.В. Горелова, В.В. Иванцев, Е.Н. Музафаров // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2009. – С. 45–48.
2. Оценка возможности использования древесных растений для биоиндикации и биомониторинга выбросов предприятий металлургической промышленности / С.В. Горелова, А.Р. Гарифзянов, С.М. Ляпунов, А.В. Горбунов, О.И. Окина, М.В. Фронтасьева // Проблемы биогеохимии и геохимической экологии. – 2010. – № 1(12). – С. 155–163.
3. Колупаев Ю.Е. Активные формы кислорода в растениях при действии стрессоров: образование и возможные функции // Вестник Харьковского национального аграрного университета. Сер. Биология. – 2007. – Вып. 3(12). – С. 6–26.
4. Полесская О.Г. Растительная клетка и активные формы кислорода. – М.: Изд-во КДУ, 2007. – 140 с.
5. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of aging // Nature. – 2000. – Vol. 408. – P. 239–247.
6. Heath R.L., Packer L. Photoperoxidation in isolated chloroplasts. I. Kinetics and stoichiometry of fatty acid peroxidation // Arch. Biochem. Biophys. – 1968. – Vol. 125(1). – P. 189–198.
7. Kabala C., Singh B.R. Fractionation and Mobility of Copper, Lead, and Zinc in Soil Profiles in the Vicinity of a Copper Smelter // J. Environ. Qual. – 2001. – № 30. – P. 485–492.
8. Kumar G.N., Knowles N.R. Changes in Lipid Peroxidation and Lipolytic and Free-Radical Scavenging Enzyme during Aging and Sprouting of Potato (*Solanum tuberosum* L.) Seed-Tubers // Plant Physiol. – 1993. – Vol. 102. – P. 115–124.
9. Lichtentaller H.K., Welburn A.R. Determinations of total carotenoids and chlorophylls a and b of leaf extracts in different solvents // Biochem. Soc. Trans. – 1983. – Vol. 11, № 6. – P. 591–592.
10. Scandalios J.G. The rise of ROS // Trends Biochem. Sci. – 2002. – Vol. 27. – P. 483–486.

Рецензенты:

Кособрюхов А.А., д.б.н., с.н.с., руководитель группы экологии и физиологии фототрофных организмов Институт фундаментальных проблем биологии Российской академии наук, г. Пущино;

Субботина Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Тульского государственного медицинского института, г. Тула.

Работа поступила в редакцию 02.11.2011.

УДК: [616-005.1-08:331.1]:615.22

КОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ У ТЕЛЯТ В ФАЗУ МОЛОЧНОГО ПИТАНИЯ**Завалишина С.Ю., Медведев И.Н.***Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: zsyu@046.ru*

Цель – установить динамику физиологического состояния свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем плазмы крови у здоровых телят в фазу молочного питания. Материалы и методы. В группу наблюдения включено 32 здоровых теленка молочного питания в возрасте 11 суток, оценка учитываемых показателей у которых проводилась 5 раз: на 11, 15, 20, 25 и 30 сутки жизни. У здоровых телят молочного питания имеет место нарастание функциональной активности большинства факторов свертывания. Это ведет к ускорению коагуляции по обоим путям реализации плазменного гемостаза, поддерживая реологию крови на оптимальном уровне. Онтогенетическая динамика систем противосвертывания и фибринолиза в фазу молочного питания позволяет теленку сбалансировать процесс коагуляции и адаптироваться к условиям существования.

Ключевые слова: свертывание, противосвертывание и фибринолиз, телята, фаза молочного питания**COAGULATION ACTIVITY OF BLOOD PLASMA AND ITS LIMITING MECHANISMS IN CALVES IN THE DAIRY SUPPLY PHASE****Zavalishina S.Y., Medvedev I.N.***Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: zsyu@046.ru*

Purpose – establish the dynamics of the physiological state of the coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems of blood plasma from healthy calves in the dairy supply phase. Materials and methods. In the observation group included 32 healthy calf milk supply at the age of 11 days, estimate takes into account indicators which carried five times for 11, 15, 20, 25 and 30 day life. In healthy calves of dairy food is a growth of the functional activity of most coagulation factors. This leads to an acceleration of coagulation in both ways of implementing the plasma hemostasis, blood rheology maintaining the optimum level. Ontogenetic dynamics of systems protivosvertvyaniya and fibrinolysis in the phase of the dairy supply allows the calf to balance the coagulation process and adapt to existing conditions of existence.

Keywords: coagulation, anticoagulation and fibrinolytic system of blood plasma, calves, dairy phase power

Возрастные изменения в активности и взаимодействии свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем плазмы крови в фазу молочного питания у телят являются одним из важнейших физиологических элементов обеспечения у них гомеостаза на данном этапе развития. Становление функциональной активности этих систем во многом обеспечивает адаптацию к внешней среде всего организма, контролируя жидкостные свойства крови во всех сосудистых регионах животного, способствуя, тем самым, оптимальному разветвлению индивидуальной программы развития теленка [4]. Вместе с тем, многие аспекты возрастных изменений активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем у здоровых телят в фазу молочного питания изучены недостаточно.

В этой связи сформулирована цель исследования: установить динамику физиологического состояния свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем плазмы крови у здоровых телят в фазу молочного питания.

Материалы и методы исследования

В группу наблюдения включено 32 здоровых теленка молочного питания в возрасте 11 суток. Ком-

плекс обследований состоял из определения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. У каждого взятого под наблюдение теленка в плазме оценивалась активность факторов свертывания (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), длительность активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового и тромбинового времени [1]. У каждого включенного в исследование теленка оценивалась активность противосвертывающей системы плазмы крови путем определения в ней активности антитромбина III (АТ III) и протеина С [1]. Для выяснения фибринолитической способности плазмы у телят использован метод определения времени спонтанного эуглобулинового лизиса, уровня плазминогена, α_2 антиплазмина и содержания продуктов деградации фибрина фенантролиновым методом [1].

Здоровые телята обследовались в течение фазы молочного питания 5 раз: на 11, 15, 20, 25 и 30 сут жизни.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [5].

Результаты исследования и их обсуждение

На протяжении фазы молочного питания у здоровых телят отмечалась стабильность уровня АОА плазмы (в среднем $32,6 \pm 0,19\%$) и активности пероксидации

липидов крови. Так, уровень в ней АГП составлял в среднем $1,51 \pm 0,14 D_{233}/\text{мл}$ при невысоком содержании ТБК-активных соединений (в среднем $3,53 \pm 0,15$ мкмоль/л), достоверно не отличаясь от исследования к исследованию в течение всей фазы молочного питания.

У телят 11-х суток жизни найдена невысокая функциональная способность всех факторов свертывания. К 15 суткам жизни у животных выявлено нарастание содержания факторов II и VII при тенденции к повышению уровня в крови фибриногена

и факторов X и XII. При этом активность V, VIII, X и XI факторов не испытывали статистически значимой динамики. Двадцатые сутки жизни здоровых телят ознаменовались дальнейшим повышением уровня фибриногена, факторов II, VII, IX, XI, XII при неизменности V, VII и X факторов. На 25 и 30 сутки у телят выявлено дополнительное достоверное повышение уровня фибриногена крови и факторов II, VII, IX, XI, XII при отсутствии статистически значимой динамики V, VIII и X факторов (таблица).

Активность свертывания, противосвертывания и фибринолиза у здоровых телят молочного питания

Учитываемые показатели	Фаза молочного питания, $n = 32, M \pm m$				
	11 сут. жизни	15 сут. жизни	20 сут. жизни	25 сут. жизни	30 сут. жизни
Фактор свертывания I, г/л	$2,2 \pm 0,14$	$2,3 \pm 0,14$	$2,6 \pm 0,18$ $p < 0,05$	$2,8 \pm 0,09$ $p < 0,01$	$3,0 \pm 0,07$ $p < 0,01$
Фактор свертывания II, %	$84,5 \pm 0,11$	$85,0 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$85,8 \pm 0,10$ $p < 0,05$	$86,7 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$87,4 \pm 0,09$ $p < 0,05$
Фактор свертывания V, %	$82,7 \pm 0,12$	$82,6 \pm 0,10$	$82,9 \pm 0,08$	$83,1 \pm 0,16$	$82,8 \pm 0,17$
Фактор свертывания VII, %	$68,0 \pm 0,04$	$69,5 \pm 0,07$ $p < 0,01$	$69,9 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$71,6 \pm 0,07$ $p < 0,01$	$72,7 \pm 0,05$ $p < 0,01$
Фактор свертывания VIII, %	$85,3 \pm 0,16$	$84,9 \pm 0,20$	$85,7 \pm 0,26$	$85,3 \pm 0,29$	$86,0 \pm 0,21$
Фактор свертывания IX, %	$83,0 \pm 0,14$	$82,8 \pm 0,15$	$84,6 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$85,6 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$86,5 \pm 0,11$ $p < 0,05$
Фактор свертывания X, %	$61,3 \pm 0,19$	$61,4 \pm 0,26$	$62,6 \pm 0,25$	$62,9 \pm 0,23$	$63,3 \pm 0,16$
Фактор свертывания XI, %	$90,1 \pm 0,10$	$90,6 \pm 0,22$	$92,3 \pm 0,15$ $p < 0,05$	$93,4 \pm 0,20$	$94,6 \pm 0,12$
Фактор свертывания XII, %	$86,3 \pm 0,17$	$86,9 \pm 0,14$	$88,3 \pm 0,16$ $p < 0,05$	$90,1 \pm 0,14$ $p < 0,01$	$92,2 \pm 0,17$ $p < 0,01$
АПТВ, с.	$48,0 \pm 0,22$	$46,1 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$44,0 \pm 0,14$ $p < 0,01$	$41,7 \pm 0,10$ $p < 0,01$	$39,6 \pm 0,34$ $p < 0,01$
Протромбиновое время, с.	$19,0 \pm 0,17$	$18,7 \pm 0,13$ $p < 0,05$	$17,0 \pm 0,08$ $p < 0,01$	$16,5 \pm 0,07$ $p < 0,01$	$16,0 \pm 0,05$ $p < 0,05$
Тромбиновое время, с.	$16,2 \pm 0,12$	$15,9 \pm 0,19$	$15,6 \pm 0,10$ $p < 0,05$	$15,2 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$14,9 \pm 0,02$ $p < 0,05$
Активность АТ-III в плазме, %	$101,7 \pm 0,07$	$103,6 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$105,4 \pm 0,12$ $p < 0,05$	$106,9 \pm 0,10$ $p < 0,05$	$108,2 \pm 0,16$ $p < 0,05$
Протеин С, %	$76,0 \pm 0,10$	$78,2 \pm 0,16$ $p < 0,05$	$79,4 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$81,6 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$83,5 \pm 0,08$ $p < 0,05$
Время спонтанного эуглобулинового лизиса, мин.	$178,2 \pm 0,34$	$175,4 \pm 0,15$ $p < 0,05$	$173,0 \pm 0,22$ $p < 0,05$	$172,0 \pm 0,18$	$170,3 \pm 0,15$ $p < 0,05$
Плазминоген, %	$122,0 \pm 0,05$	$123,8 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$124,6 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$126,0 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$128,6 \pm 0,10$ $p < 0,05$
α_2 антиплазмин, %	$101,3 \pm 0,19$	$100,0 \pm 0,14$	$98,7 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$97,3 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$96,4 \pm 0,09$ $p < 0,05$
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	$40,2 \pm 0,25$	$41,3 \pm 0,19$	$41,9 \pm 0,20$	$42,2 \pm 0,09$	$42,8 \pm 0,16$

Условные обозначения: p – достоверность онтогенетической динамики оцениваемых показателей.

Оценка коагуляционных тестов у здоровых телят в течение фазы молочного питания высветила определенную динамику

активности системы коагуляции, отражающую изменения содержания в плазме отдельных факторов свертывания в данную

фазу раннего онтогенеза (см. таблицу). Так, при оценке возрастной динамики АПТВ установлено неуклонное, начиная с 15 суток, его ускорение с $48,0 \pm 0,22$ с в начале фазы молочного питания до $39,6 \pm 0,34$ с в ее конце. Протромбиновое время, замедленное в начале фазы, уже к 15 суткам достигло $18,7 \pm 0,13$ с с последующим неуклонным его сокращением до конца фазы. Тромбиновое время, отражающее интенсивность перехода фибриногена в фибрин с 11 по 30 сутки жизни у телят суммарно ускорилось на 8,7%.

У вошедших в исследование телят проводилась оценка активности противосвертывающей и фибринолитической активности крови на протяжении всей фазы молочного питания. В динамике активности оцениваемых их компонентов у животных найдена статистически значимая закономерность (см. таблицу).

В их крови установлено небольшое, но достоверное повышение уровня антитромбина III, составляющего в среднем за фазу $105,2 \pm 0,13$ %. Одновременно с этим отмечалось достоверное нарастание с 11 по 30-е сутки жизни уровня протеина С с $76,0 \pm 0,10$ до $83,5 \pm 0,08$ %. При этом у животных установлено достоверное повышение уровня плазминогена при достоверном снижении ингибитора его активной формы – α_2 антиплазмина на 5,1 % за данную фазу раннего онтогенеза. Это обеспечивало небольшое, но неуклонное замедление времени спонтанного эуглобулинового лизиса при постоянстве уровня продуктов деградации фибрина в течение фазы молочного питания.

Таким образом, в течение всей фазы молочного питания у телят отмечается взаимобусловленная динамика процесса коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, способствующая переходу их гемостаза на уровень, требующийся для дальнейшего роста и развития организма и подготовки к растительному питанию.

У телят 11–30 суток жизни отмечено отсутствие достоверных колебаний уровня ПОЛ и антиоксидантной защиты плазмы при определенной динамике активности плазменного гемостаза, что, несомненно, позволяет закрепить адаптацию организма теленка к условиям внеутробного существования, обеспечивая нормальное реологическое состояние крови, и тем самым, требующийся приток питательных веществ и кислорода к развивающимся тканям организма животного. Это является важным элементом защиты телят против возможных неблагоприятных факторов внешней среды, влияющих на их организм в фазу молочного

питания [4]. Динамика системы свертывания, контролирующей агрегатное состояние крови, во многом обеспечивается стабильностью ПОЛ на оптимальном уровне при нарастающем влиянии факторов внешней среды. Ускорение протромбинового времени свертывания крови, отражающего усиление механизмов активации плазменного гемостаза по внешнему пути во многом связано с увеличением в эту фазу у телят интенсивности образования и активности, запускающего процесс свертывания тромбопластина. Суммация этих явлений обеспечивает необходимый для данного этапа онтогенеза уровень жидкостных свойств крови и оптимальную степень перфузии внутренних органов, что в значительной степени поддерживает необходимый уровень метаболизма в тканях теленка, способствуя его росту и развитию.

У телят молочного питания отмечается неизменность содержания в крови V, VII и X факторов при нарастании активности остальных факторов свертывания. Вследствие этого АПТВ, отражающее активность внутреннего пути коагуляции и протромбиновое время, выявляющее активность его внешнего пути и ее конечный этап, оцениваемый тромбиновым временем, ускоряются. Очевидно, что выявленная динамика интенсивности свертывания крови является необходимым элементом подготовки организма к новому питанию – началу потребления растительной пищи.

Возрастная динамика системы противосвертывания, контролирующей агрегатное состояние крови и системы фибринолиза, растворяющей излишки фибрина, во многом обеспечиваются стабильной оптимальностью ПОЛ, несмотря на нарастание влияния факторов внешней среды. Так, в течение фазы молочного питания достоверно меняется активность ингибиторов коагуляции и уровень фибринолитиков: возрастают АТ-III, протеин С и плазминоген и понижается активность ингибитора фибринолиза – α_2 -антиплазмина. Очевидно, это является физиологической реакцией приспособления организма, нуждающегося по завершении фазы новорожденности в повышении активности фибринолиза. Ввиду того, что общий ингибитор контактной активации плазменных протеаз плазминоген постепенно нарастает при сохранении в крови уровня продуктов деградации фибрина, можно думать об оптимальности функционирования механизмов адаптации гемостаза в данных условиях без признаков гипокоагуляционной направленности гемостаза в эти сроки, обеспечивая оптимальные условия микроциркуляции.

Суммация динамики активности коагуляции, противосвертывания и фибринолиза обеспечивает необходимый для данного этапа онтогенеза уровень жидкостных свойств крови и оптимальную степень перфузии внутренних органов, что в значительной степени поддерживает необходимый уровень метаболизма в тканях теленка, способствуя его росту и развитию.

Таким образом, у телят молочного питания отмечается небольшое, но достоверное повышение активности плазменного гемостаза, адекватно сдерживаемое системами противосвертывания и фибринолиза, что, вероятно, является элементом общего адаптационного процесса организма в раннем онтогенезе.

Заключение

У молодняка крупного рогатого скота в фазу молочного питания имеет место закономерная динамика функционального состояния активности плазменного гемостаза и механизмов его ограничивающих, обеспечивающая оптимальную реологию крови, необходимую для роста и развития животного. Повышение активности механизмов свертывания крови, противосвертывания и фибринолиза помогает теленку адаптироваться в фазу молочного питания, обеспечи-

вая его подготовку к питанию растительными кормами.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 218 с.
2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.
4. Механизмы функционирования гемостаза у биологических объектов / И.Н. Медведев, С.Ю. Завалишина, Е.Г. Краснова, Т.А. Белова // Международный вестник ветеринарии. – 2011. – №1. – С. 52–55.
5. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях / М.В. Углова, Б.А. Углов, В.В. Архипов и др. – Куйбышев, 1982. – 46 с.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Фурман Ю.В., д.б.н., профессор, декан факультета социальной работы, педагогики и психологии Курского института социального образования (филиал) РГСУ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 581.52 58.02 581.1

ПИГМЕНТНЫЙ АППАРАТ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ ПРИБРЕЖНОЙ ЗОНЫ ПРИЛИВНЫХ АРКТИЧЕСКИХ МОРЕЙ

Марковская Е.Ф., Сергиенко Л.А., Стародубцева А.А.

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,
Петрозаводск, e-mail: muddycoast@gmail.com

Определено содержание фотосинтетических пигментов в листьях 13 видов высших сосудистых растений, произрастающих на побережье Белого моря в разных локальных условиях местообитаний. Проведенный анализ показал, что у большинства бореальных видов, произрастающих на приливно-отливной зоне, содержание пигментов варьируется в зависимости от условий экотопов, эти виды заселяют широкий спектр экотопов, имеют эврибионтную стратегию адаптации и доминируют на илистых заливаемых осушках. Арктические виды также достаточно активны на этих территориях, но ограничиваются более узким спектром экотопов, единичные виды выходят на заливаемые территории, незначительно изменяют содержание пигментов в зависимости от условий экотопов, имеют более стенобионтную стратегию адаптации.

Ключевые слова: контактная зона суша-океан, фотосинтетические пигменты, арктические моря, локальные условия местообитаний.

PIGMENT APPARATUS OF SOME SPECIES OF HIGHER PLANTS OF COASTAL ZONE OF ARCTIC TIDAL SEAS

Markovskaya E.F., Sergienko L.A., Starodubtceva A.A.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, e-mail: muddycoast@gmail.com

The content of photosynthetic pigments in leaves of 13 species of vascular plants growing on the coastal zone of the White Sea in the different local conditions of habitats has been determined. The content of pigments of the boreal species, growing in the intertidal zone, varies considerable, depending on the ecotypes. These species occupy a wide spectrum of ecotypes, having the eurybiont strategy of adaptation; they prefer the low muddy coasts. Arctic species are also quite active in these areas, but are limited to a narrower spectrum of ecotypes, slightly varies the content of pigments, depending on the conditions of ecotypes, have more stenobiont adaptation strategy.

Keywords: coastal zone, photosynthetic pigments, Arctic seas, local environmental conditions

Береговая зона приливных морей Арктики и Голарктики относится к аazonальным местообитаниям, эти ландшафты определяют своеобразие структуры и функциональную активность приморских растительных сообществ [3]. На приморские растения большое влияние оказывают локальные факторы, которые включают особенности микрорельефа экотопа, структуру почвенного слоя, длительность отлива и прилива. Их разное сочетание приводит к большому разнообразию приморских растительных сообществ [1, 4]. Однако влияние этих факторов на жизнедеятельность сосудистых растений, произрастающих в данных типах местообитаний, исследована недостаточно [3, 4, 7]. Для изучения выбран эколого-физиологический подход, который ранее был применен при изучении видов, произрастающих в условиях Арктики [7].

В задачу работы входило изучение особенностей фотосинтетического аппарата (ФА) сосудистых растений, произрастающих в различных типах местообитаний приливно-отливной зоны Белого моря.

Материал и методы исследования

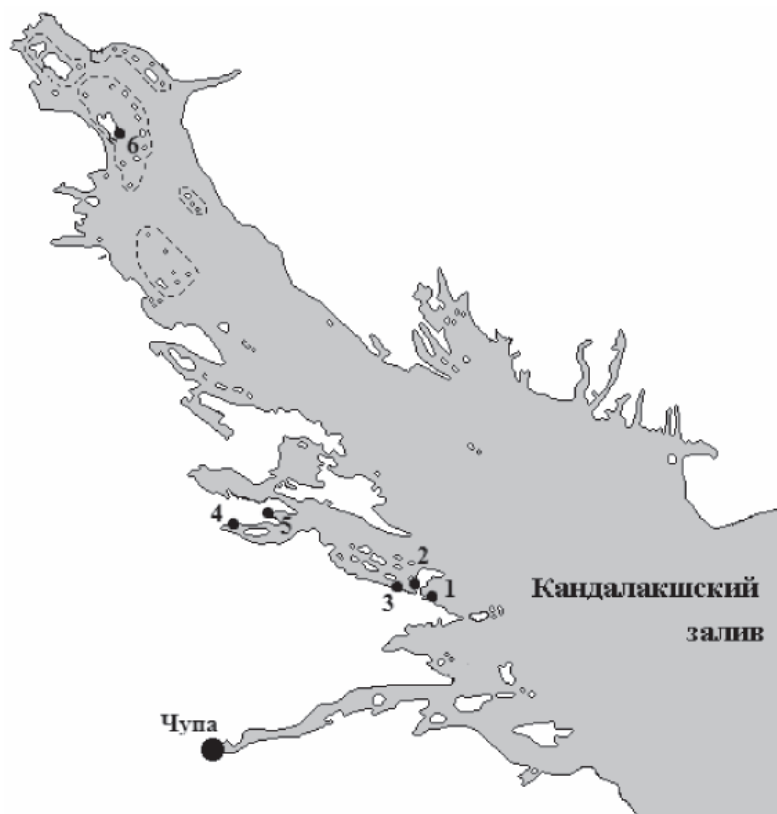
Материал для настоящей работы был собран в июне 2008 года на побережье Кандалакшского за-

лива в 6 точках (рисунок). Обследовалась приморская полоса с детальным описанием растительных сообществ от линии уреза воды до окружающей приморские марши зональной растительности. В работе было исследовано 13 видов высших сосудистых растений: *Triglochin maritimum* L., *Triglochin palustre* L. (*Juncaginaceae*), *Leymus arenarius* (L.) Hohlst (*Poaceae*), *Eleocharis uniglumis* Link. (*Cyperaceae*), *Juncus gerardii* Loisel. (*Juncaceae*), *Honckenya oblongifolia* Torr. & A. Gray (*Caryophyllaceae*), *Potentilla egedei* Wormsk. (*Rosaceae*), *Lathyrus aleuticus* (Greene) Pobed. (*Fabaceae*), *Cochlearia arctica* Schlecht. ex DC. (*Brassicaceae*), *Ligusticum scoticum* L. (*Apiaceae*), *Glaux maritima* L. (*Primulaceae*), *Plantago maritima* L. (*Plantagonaceae*), *Tripolium vulgare* Nees. (*Asteraceae*).

Содержание фотосинтетических пигментов определяли по общепринятым методам [2, 8, 9, 10] спектрофотометрически (СФ-26, Россия), содержание хлорофиллов в светособирающем комплексе (ССК) – расчетным путем.

Результаты исследования и их обсуждение

Изученные приморские виды растений относятся к разным экологическим группам по отношению к засолению и почвенным характеристикам: 6 эвгалофитов, 5 факультативных галофитов, 3 псаммогалофита. В таблице приводятся средние значения содержания пигментов для всех исследованных условий местообитаний.



Места исследования в Кандалакшском заливе Белого моря:
1 – о. Белая луда, 2 – Кузакотская губа (северный берег губы Заволочье), 3 – губа Нерная (напротив о. Березовый), 4 – губа Чернореченская, 5 – губа Кислая, 6 – о. Ряшков

Содержание пигментов у видов приливной зоны побережья Белого моря

Вид	Содержание хлорофиллов, $M \pm SD$, мг/г сух. массы	Содержание каротиноидов, $M \pm SD$, мг/г сух. массы	Хл. а/Хл. б	Хл./Кар.	ССК, %
<i>Honckenya oblongifolia</i>	$4,88 \pm 0,99$	$2,45 \pm 0,44$	$4,49 \pm 0,81$	$1,98 \pm 0,08$	$40,9 \pm 6,1$
<i>Lathyrus aleuticus</i>	$7,01 \pm 2,12$	$3,17 \pm 0,70$	$3,66 \pm 0,84$	$2,18 \pm 0,21$	$48,6 \pm 8,2$
<i>Ligusticum scoticum</i>	$6,09 \pm 1,98$	$2,78 \pm 0,75$	$3,99 \pm 0,63$	$2,16 \pm 0,17$	$44,9 \pm 6,5$
<i>Leymus arenarius</i>	$4,28 \pm 1,10$	$1,65 \pm 0,45$	$3,38 \pm 0,40$	$2,61 \pm 0,31$	$50,6 \pm 4,6$
<i>Cochlearia arctica</i>	$4,76 \pm 1,83$	$2,04 \pm 0,66$	$3,87 \pm 1,03$	$2,31 \pm 0,23$	$46,9 \pm 8,6$
<i>Potentilla egedei</i>	$4,43 \pm 0,94$	$1,86 \pm 0,21$	$3,68 \pm 0,39$	$2,36 \pm 0,25$	$47,3 \pm 3,9$
<i>Triglochin palustre</i>	$4,96 \pm 0,52$	$2,77 \pm 0,12$	$6,64 \pm 1,57$	$1,79 \pm 0,11$	$29,8 \pm 6,1$
<i>Plantago maritima</i>	$3,90 \pm 1,28$	$1,38 \pm 0,42$	$3,14 \pm 0,55$	$2,81 \pm 0,31$	$53,9 \pm 6,6$
<i>Triglochin maritima</i>	$4,53 \pm 1,28$	$1,59 \pm 0,46$	$3,21 \pm 0,81$	$2,92 \pm 0,56$	$54,1 \pm 9,9$
<i>Tripolium vulgare</i>	$5,06 \pm 1,59$	$1,82 \pm 0,63$	$3,38 \pm 0,43$	$3,09 \pm 1,90$	$50,7 \pm 5,0$
<i>Glaux maritima</i>	$8,01 \pm 1,06$	$3,49 \pm 0,17$	$3,58 \pm 0,58$	$2,29 \pm 0,20$	$48,6 \pm 6,1$
<i>Juncus gerardii</i>	$4,16 \pm 0,38$	$1,61 \pm 0,06$	$3,26 \pm 0,14$	$2,58 \pm 0,17$	$51,7 \pm 1,6$
<i>Eleocharis uniglumis</i>	$6,88 \pm 0,65$	$4,33 \pm 0,39$	$8,30 \pm 1,58$	$1,59 \pm 0,05$	$24,3 \pm 4,3$

Анализ показал, что для таких видов как *Triglochin palustre*, *Glaux maritima*, *Juncus gerardii*, *Eleocharis uniglumis*, отмечается небольшое варьирование содержания пигментов (10–20%) у растений разных экотопов. Для остальных видов это варьирование достигает 30%. Эти данные показывают, что большинство исследуемых галофитов

изменяют содержание пигментов в зависимости от локальных условий.

Из 7 видов с бореальным широтным географическим распространением, произрастающих на приморской полосе, 5 видов (*Eleocharis uniglumis*, *Glaux maritima*, *Plantago maritima*, *Tripolium vulgare*, *Triglochin maritimum*) подвергаются еже-

дневному заливанию, а 2 вида (*Leymus arenarius*, *Ligusticum scoticum*) произрастают вне этой зоны. *Eleocharis uniglumis* и *Glaux maritima* имеют высокие значения содержания хлорофиллов и каротиноидов, что свидетельствует о высокой функциональной активности фотосинтетического аппарата. Кроме того, для *Eleocharis uniglumis* отмечаются необычно высокие значения соотношения хлорофиллов и соответственно небольшие размеры светособирающего комплекса (ССК). Этот вид является пионером зарастания приморских осушек, с чем и могут быть связаны его повышенная функциональная активность и высокий уровень светового насыщения. Наличие корневой микоризы у *Glaux maritima* увеличивает поглощающую способность корней, улучшает минеральное питание растений и создает более благоприятные условия для синтеза пигментов ассимиляционного аппарата. Являясь содоминантом в сомкнутых приморских сообществах, небольшие по размеру растения этого вида часто растут в условиях небольшого затенения другими видами и этим можно объяснить низкие значения соотношения хлорофиллов и более высокие значения ССК. Оба эти вида предпочитают солоноватые воды и адаптированы к условиям заливания и засоления при помощи как морфологических (образование столонов у *Eleocharis uniglumis*, суккулентность побегов у *Glaux maritima*), так и физиологических (особенности в организации фотосинтетического аппарата) приспособлений. Их высокий адаптивный потенциал приводит к низким значениям варьирования содержания пигментов в широком спектре экотопов.

Для облигатных галофитов, пионеров зарастания илистых мористых осушек – *Plantago maritima*, *Tripolium vulgare* и *Triglochin maritimum*, отмечаются более низкие значения содержания пигментов, по сравнению с *Glaux maritima* и *Eleocharis uniglumis*, особенно для *Plantago maritima*. Данные пигментные характеристики сочетаются и с большей величиной ССК, что может быть связано с их длительным заливанием (затенением) во время прилива. Такие условия могут лимитировать синтез пигментов. Эти виды имеют сходный пигментный аппарат, но его активность зависит от физико-химических свойств субстрата, что проявляется в варьировании содержания пигментов (до 40%) у растений из разных экотопов.

Leymus arenarius и *Ligusticum scoticum*, произрастающие вне зоны заливания, являются бореальными амфиокеаническими факультативными галофитами, но за-

нимают различные экологические ниши: *Leymus arenarius* предпочитает песчаные и песчано-галечные пляжи и береговые валы, а *Ligusticum scoticum* произрастает в экотонной зоне приморских сообществ. Они различаются и по содержанию пигментов: для *Ligusticum scoticum*, как бореально-неморального вида, характерно более высокое содержание, как хлорофиллов, так и каротиноидов. Более низкие значения содержания пигментов отмечены у амфиокеанического вида *Leymus arenarius*, который занимает специфические скально-галечные местообитания.

Четыре арктических (*Honckenya oblongifolia*, *Cochlearia arctica*, *Potentilla egedei*, *Lathyrus aleuticus*) и 2 гипоарктических вида (*Triglochin palustre*, *Juncus gerardii*) произрастают как в сомкнутых приморских сообществах вне зоны ежедневного заливания морскими водами, так и на песчаных и песчано-галечных барах и косах (*Honckenya oblongifolia*, *Lathyrus aleuticus*). У облигатных галофитов *Cochlearia arctica*, *Potentilla egedei* содержание пигментов несколько ниже, чем у других арктических видов. Для *Honckenya oblongifolia* характерно более высокое содержание каротиноидов, что может быть связано с более высокой значимостью для этого вида группы пигментов, которые участвуют в защите ФА. Особенностью этого вида является вариабельность морфологических и морфометрических признаков растений, которые относятся к этому виду. Эта особенность свидетельствует об активном формообразовании, что может способствовать функциональной нестабильности и важности дополнительной защиты ФА. *Triglochin palustre* имеет средние значения содержания хлорофиллов и некоторое увеличение содержания каротиноидов. Но для его ФА характерно высокое соотношение хлорофиллов и соответственно низкие значения размеров ССК. Эти характеристики свидетельствуют о функциональной активности ФА и потребности в высоком уровне освещенности на фоне низких значений содержания пигментов. Этот вид, будучи факультативным галофитом, произрастает в экотонной зоне на приморских лугах, нигде не бывает обильным, встречается и на других сырых местообитаниях около пресных водоемов. *Juncus gerardi* – факультативный галофит, доминирующий на приморских лугах среднего уровня, и иногда произрастающий на скальных выходах. Имеет наиболее низкие значения содержания пигментов, которые слабо изменяются в зависимости от экотопа. Возможность, как доминирования, так и содоминирования

ния, поддерживается его эврибионтичностью. Особое место в этой группе видов занимает *Lathyrus aleuticus*, для которого характерны высокие значения содержания зеленых и желтых пигментов, расчетные характеристики свидетельствуют о том, что вид имеет адекватный условиям произрастания ФА. *Lathyrus aleuticus* принадлежит к семейству *Fabaceae*, включающему наиболее активно фотосинтезирующие виды сосудистых растений. Он является факультативным псаммогалофитом и преимущественно занимает экотопы выше уровня заливания и с минимальным проективным покрытием может входить в состав различных приморских сообществ, где имеет более благоприятные условия минерального питания. Вид имеет микоризу с азотфиксирующими бактериями, что также способствует активной ассимиляции CO_2 .

Заключение

Проведенный анализ показал, что среди растений приливо-отливной зоны имеется группа видов, пигментный аппарат которых варьируется в зависимости от условий экотопа и группа видов, у которых содержание пигментов растений разных местообитаний изменяется незначительно. Причем в группу с сильно варьирующим пигментным аппаратом вошли в основном бореальные виды. Эта группа включает как факультативные, так и облигатные галофиты, они типичны для тундровой зоны, заселяют широкий спектр экотопов, имеют эврибионтную стратегию адаптации и доминируют на илистых заливаемых осушках [5]. Арктические виды также достаточно активны на этих территориях, но для ее освоения они подключают специальные приспособления [6] либо ограничиваются более узким спектром экотопов, единичные виды выходят на заливаемые территории, имеют средние значения содержания пигментов, незначительно изменяют их содержание в зависимости от условий экотопа, имеют более стенобионтную стратегию адаптации. Использованный нами эколого-физиологический подход для анализа флоры приливо-отливной зоны позволил получить

дополнительную информацию для дальнейшего комплексного рассмотрения особенностей жизнедеятельности группы видов приливных арктических морей.

Список литературы

1. Берега / П.А. Каплин, О.К. Леонтьев, С.А. Лукьянова, Л.Г. Никифорова. — М.: Мысль, 1991. — 479 с.
2. Метод фиксации и хранения листьев для количественного определения пигментов / Д.И. Сапожников, Т.Г. Маслова, О.Ф. Попова и др. // Бот. журн. — 1978. — Т. 63, №11. — С. 1586–1592.
3. Сергиенко Л.А. Флора и растительность побережий российской Арктики и сопредельных территорий. — Петрозаводск.: Изд-во ПетрГУ, 2008. — 225 с.
4. Сергиенко Л.А., Сониная А.В. Основные пути освоения околосредовых северных территорий высшими растениями и лишайниками // Современные проблемы науки и образования. — 2011. — №6. (приложение «Биологические науки»). — С. 4.
5. Чернов Ю.И. Тепловые условия и биота Арктики // Экология. — 1989. — № 2. — С. 49–57.
6. Чернов Ю.И., Матвеева Н.В. Ландшафтно-зональное распределение видов арктической биоты // Успехи совр. биол. — 2002. — Т. 122, № 1. — С. 26–45.
7. Шмакова Н.Ю., Марковская Е.Ф. Фотосинтетические пигменты растений и лишайников арктических тундр Западного Шпицбергена // Физиология растений. — 2010. — Т. 57, № 6. — С. 819–825.
8. Lichtestaller H.K. Chlorophylls and carotenoids — pigments of photosynthetic biomembranes // Methods of Enzymology. — 1987. — Vol. 148. — P. 350–382.
9. Lichtestaller H.K., Wellburn A.R. Determination of total carotenoids and chlorophylls a and b of leaves extracts in different solvents // Biochem. Soc. Trans. — 1983. — Vol. 11, №5. — P. 591–592.
10. Maslova T.G., Popova I.A. Adaptive properties of the plant pigment system // Photosynthetica. — 1993. — Vol. 29, №2. — P. 195–203.

Рецензенты:

Василевская Н.В., д.б.н., профессор кафедры биологии и химии ГОУ ВПО «Мурманский государственный гуманитарный университет» (ГОУВПО МГГУ) Министерства образования и науки РФ, г. Мурманск;

Чернобровкина Н.П., д.б.н., доцент по специальности «физиология и биохимия растений», ведущий научный сотрудник Учреждения Российской академии наук Института леса Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск.

Работа поступила в редакцию 10.11.2011.

УДК 796:612-055.2 (045)

ТЕХНОЛОГИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОГО РЕЖИМА И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ПОДХОДА В ПРОЦЕССЕ ФИЗИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ СТУДЕНТОК

Николаев В.С., Щанкин А.А., Кошелева О.А., Черепакхин Д.А.

ФБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт имени М.Е. Евсевьева», Саранск, e-mail: nir@mordgpi.ru

Проводилось исследование физического развития, физической подготовленности и определение эволютивного типа конституции и анкетирование у 112 девушек (студенток первого курса педагогического института) в возрасте 18 лет. При этом были выявлены конституционные различия физического развития, физической подготовленности и состояния здоровья студенток. С помощью разработанной нами технологии оптимизации двигательного режима и осуществления индивидуального конституционного подхода к физическому воспитанию в течение учебного года удалось улучшить показатели физического развития, физической подготовленности и состояния здоровья студенток.

Ключевые слова: девушки, физическое развитие, физическое воспитание, эволютивный тип конституции

TECHNOLOGY OPTIMIZATION MOTOR RUNNING AND THE INDIVIDUALIZATION OF KONSTITUTSIONAL APPROACH IN PHYSICAL EDUCATION STUDENTS

Nikolaev V.S., Schankin A.A., Kosheleva O.A., Cherepakhin D.A.

Federal budget institution of higher education «Mordovia State Pedagogical Institute named after M.E. Evseveva», Saransk, e-mail: nir@mordgpi.ru

The investigation of physical development, physical fitness and determination of evolutionary type of constitution and questionnaire in 112 women (first-year students of Pedagogical Institute) at the age of 18. At the same time identified the constitutional differences of physical development and physical fitness and health of students. With the help of technology developed by us optimize motor mode and the implementation of individual constitutional approach to physical education during the school year could improve the performance of physical development, physical fitness and health of students.

Keywords: girls, physical development, physical education, the evolution of the type constitution

В настоящее время уровень здоровья и физической подготовленности студенческой молодежи характеризуется как низкий, не отвечающий современным требованиям производственной, бытовой и другим видам деятельности человека [10].

Исследования показывают, что безопасный уровень здоровья имеют примерно 7% студентов; 30% – средний; 27% – ниже среднего; 36% – низкий, а после завершения учебы около 75% студентов страдают теми или иными заболеваниями. Отрицательная динамика состояния здоровья студентов связана, главным образом, с низким уровнем двигательной активности [9]. При развитии какого-либо заболевания организм находится в особенно неблагоприятных условиях: из-за нарушения функций, вызванного патологическим процессом и из-за вынужденного сокращения двигательной деятельности. Длительное обездвиживание со своей стороны вызывает ухудшение состояния больного и способствует прогрессированию болезни. В результате заболевания или сложившихся условий жизнедеятельности человек резко ограничивает свою двигательную активность, сердечно-сосудистая система ослабевает и не справляется с предъявляемыми физическими

нагрузками, что сокращает моторику еще значительно [4].

В этой связи одной из проблем содержания оздоровительной физической культуры студенческой молодежи является оптимизация их двигательного режима и индивидуализация допустимых физических нагрузок.

Для практики оздоровительной физической культуры приоритетными становятся методики по использованию различных средств физической подготовки, которые в условиях ограниченных затрат времени на физические упражнения давали бы возможно больший эффект тренированности. Он должен быть выражен не столько в повышении уровня спортивных результатов, сколько в улучшении работоспособности, здоровья и разностороннего развития двигательных качеств, а также в замедлении возрастных изменений жизнеобеспечивающих систем организма [1, 5, 8].

В учебный процесс по физическому воспитанию студенческой молодежи рекомендуется ввести разработанную и экспериментально апробированную классификацию тренировочных нагрузок на основе оптимального нормирования объема их выполнения. В качестве основных критериев компонентов двигательного режима сту-

дентов определяется интенсивность выполнения физических нагрузок адекватных функциональным возможностям организма занимающихся [3].

Однако, неоправданное увеличение объема и интенсивности аэробных упражнений (бег, плавание, лыжная подготовка) в процессе учебных занятий по физической культуре часто приводит к хроническому утомлению и нежеланию заниматься этими видами физической тренировки. В то же время незначительные физические нагрузки на выносливость малоэффективны. Только оптимальные индивидуально дозированные физические нагрузки, выполняемые до определенной стадии утомления, могут дать желаемый эффект в развитии двигательных качеств и повышении физической работоспособности.

Для решения вопросов, связанных с повышением эффективности оздоровительной физической тренировки, весьма важно определение уровня здоровья человека и его резервов, так как от этого будет зависеть индивидуальная направленность оздоровительной тренировки.

В настоящее время разработана достаточно информативная методика оценки уровня здоровья конкретного человека. Она дает возможность определить эффективность влияния физических упражнений различной структуры и содержания на этот уровень и разработать методику его повышения с помощью комплексной физической тренировки [1].

Такая система коррекции состояния здоровья позволяет программировать физическую подготовку студенческой молодежи и создает условия для перехода от практики самостоятельных стихийных занятий к эффективному управлению оздоровительным процессом на основе оптимизации физической активности. Программирование занятий дает возможность выбора не только минимальных и максимальных величин физических нагрузок и их направленности, но и определить такую дозу двигательной активности, которая обеспечивает максимальный оздоровительный эффект.

При организации оздоровительной физической тренировки весьма важно определять состояние здоровья занимающихся и на основе этих данных разрабатывать оптимальную программу физической подготовки. В целом все это даст возможность программировать и управлять физической подготовкой человека. Управление тренировочным процессом связано с необходимостью коррекции основных жизнеобеспечивающих систем организма и возможно лишь при постоянной диагностике уровня

здоровья и физической подготовленности занимающихся [5].

Особое внимание должно уделяться разработке и составлению комплексов специально-подготовительных упражнений, направленных на развитие отстающих тех или иных физических качеств. Такие комплексы физических упражнений оперативно вводятся и дополняют содержание основного материала рабочей программы по физическому воспитанию студентов. Это позволяет на учебных занятиях дифференцировать направленность и объем физических упражнений с учетом акцента на выравнивание слабых сторон общей физической подготовленности занимающихся.

Одним из направлений в совершенствовании технологии диагностики здоровья студентов является интегративный подход к оценке конституции человека, основанный на выработке из множества морфофункциональных параметров одного или нескольких наиболее значимых показателей. Это связано с возрастанием прикладной концепции конституции в области исследования влияния физических нагрузок различного характера на основные системы организма и здоровье человека с учетом его морфологических показателей телосложения [10].

В практике физического воспитания наиболее перспективным представляется определение у студентов конституционального типа возрастной эволюции организма. Эволютивный соматотип формируется в процессе онтогенеза. Он отражает адаптационные возможности человека к различным внешним воздействиям, в частности, к физической нагрузке [10].

При адаптации к мышечной деятельности следует учитывать, что движения, подчиняясь законам механики, обладают сложной внутренней структурой управления, настраивающей мышечную систему человека на эффективное и экономичное взаимодействие с внешними и внутренними силами [2]. Некоторые авторы в процессе адаптации организма к мышечной деятельности обращают внимание на индивидуально-типологические особенности человека, связанные с функциональной асимметрией мозга [8].

Цель работы – разработка технологии оптимизации двигательного режима и её реализация с помощью средств физического воспитания с учетом индивидуальных конституциональных особенностей студентов.

Материал и методы исследования

Объектом нашего исследования были 12 студентов первого курса педагогического института. Мы

использовали антропометрический метод исследования с последующим расчетом трохантерного индекса и определением конституционального типа возрастной эволюции организма по В.Г. Штефко (1929) и С.Г. Васильченко (1990). Кроме того, проводилась оценка физического развития, физической подготовленности и анкетирование девушек по вопросам здоровья и здорового образа жизни.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании антропометрических параметров организма, эволютивного соматотипа и состояния здоровья студентов мы разработали для каждого из них индивидуальный оптимальный режим двигательной активности на занятиях по физическому воспитанию.

Технология разработки программы по оптимизации и индивидуализации двигательного режима студентов в процессе их физического воспитания включала в себя следующие составляющие элементы управления:

- определение индивидуального уровня здоровья каждого занимающегося;
- определение оптимальных индивидуально дозированных физических нагрузок с учетом возраста и пола занимающихся;
- установление «ценности» физических упражнений различной направленности для укрепления и коррекции здоровья;
- программирование содержания тренировочных программ оздоровительных физических тренировок с учетом уровня здоровья каждого занимающегося;
- коррекция тренировочных программ на основе систематического педагогического и врачебного контроля за состоянием здоровья и физической подготовленности занимающихся.

Эффективность физических упражнений оздоровительного характера определялась периодичностью и длительностью занятий, интенсивностью и характером используемых средств, режимом работы и отдыха занимающихся.

Наиболее высокий уровень укрепления здоровья обеспечивали комплексные занятия с всесторонней направленностью средств тренировки на развитие и сохранение качеств выносливости, ловкости, гибкости, быстроты, силовых и скоростно-силовых качеств. Такая тренировка в большей степени улучшала деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма, чем при занятиях одним видом спорта.

Девушки с нормэволютивным типом конституции отличались высокими показателями физического развития, хорошим здоровьем, редко болели и не имели хронических заболеваний. Напротив, студентки с дисэволютивным и патологическим типа-

ми конституции, как правило, относились к специальной медицинской группе и имели низкие показатели физического развития. С ними проводились занятия оздоровительно-корректирующей направленности с учетом индивидуальных возможностей выполнять те или иные физические упражнения. Основу таких занятий составляли дозированная ходьба и бег, общеразвивающие и дыхательные упражнения с предметами (набивные мячи, гимнастические обручи и палки, скакалки) и без предметов. Такая технология построения занятий по физической культуре в течение учебного года со студентами I курса факультета психологии и дефектологии показала их эффективность в коррекции двигательных способностей и укреплении здоровья [5].

Сравнительный анализ данных контрольных испытаний показал статистически достоверное улучшение отдельных показателей физической подготовленности студентов (девушек) в конце учебного года: по выносливости на 6–8 % ($p < 0,005$), в тестах силового характера – на 8–10 % ($p < 0,005$), скоростно-силового характера – на 3–5 % ($p < 0,005$), на гибкость – на 10–12 % ($p < 0,05$).

Такой подход к применению физических нагрузок с различной направленностью средств создавал возможности значительно повысить не только уровень физических кондиций человека, но резервы их здоровья. Существенно снизилась заболеваемость студенток острыми заболеваниями (респираторные инфекции), улучшились показатели физического развития (длина и масса тела, окружность грудной клетки), повысилась их работоспособность.

Выводы

Современная технология построения оздоровительной физической тренировки студентов включает в себя обязательное использование следующих методических положений и алгоритмов программирования содержания занятий. Во-первых, использование методик определения и контроля индивидуального здоровья и уровня физической подготовленности занимающихся. Во-вторых, реализация конституционального подхода в оптимизации двигательной активности на основе исследования морфофункциональных особенностей эволютивного типа конституции. Использование данной технологии физического воспитания позволяет улучшить показатели физического развития, физической подготовленности студентов и укрепить их здоровье.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические ка-

дры инновационной России» на 2009–2013 годы Государственного контракта № П11060 от 31 мая 2010 г. на тему «Конституциональные особенности реакции системы кровообращения на физическую нагрузку».

Список литературы

1. Белов В.И. Коррекция состояния здоровья взрослого населения средствами комплексной физической тренировки: автореф. дис. ... д-ра пед. наук. – М., 1996. – 56 с.
2. Воронов А.В. Скоростно-силовые свойства мышц человека при спортивных локомоциях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2004. – 51 с.
3. Данилова Н.В. Нормирование двигательного режима в процессе физического воспитания молодежи: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 2010. – 22 с.
4. Николаев В.С. Физическая культура взрослого населения: методические рекомендации для студентов. – Саранск: Мордов. гос. пед. ин-т, 1989. – 30 с.
5. Николаев В.С. Оптимизация оздоровительной тренировки студенческой молодежи // Здоровье молодежи – будущее нации: сб. статей Всероссийской заочной науч.-практ. конф. с международным участием. – Саранск: Морд. гос. пед. ин-т, 2008. – С. 185–188.
6. Фомина Е.Н. Функциональная асимметрия мозга и адаптация человека к экстремальным спортивным нагрузкам: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Тюмень, 2006. – 40 с.
7. Штефко В.Г. Схемы клинической диагностики конституциональных типов / В.Г. Штефко, А.Д. Островский. – М.: Биомедгиз, 1929. – 79 с.

8. Шуняева Е.А. Эффективность оптимизации параметров процесса физического воспитания студентов вуза / Е.А. Шуняева, Т.В. Паршина, О.Ф. Мельникова // Здоровье молодежи – будущее нации: сб. статей Всероссийской заочной науч.-практ. конф. с международным участием. – Саранск: Морд. гос. пед. ин-т, 2008. – С. 217–219.

9. Шуняева Е.А. Состояние здоровья и уровень заболеваемости студентов вуза. Оптимизация оздоровительной тренировки студенческой молодежи / Е.А. Шуняева, Н.А. Ломакина // Здоровье молодежи – будущее нации: сб. статей Всероссийской заочной науч.-практ. конф. с международным участием. – Саранск: Морд. гос. пед. ин-т, 2008. – С. 220–222.

10. Щанкин А.А. Связь конституции человека с физиологическими функциями: монография. – Саранск: Мордов. гос. пед. ин-т, 2011. – 105 с.

Рецензенты:

Федотова Г.Г., д.б.н., профессор кафедры биологии и спортивной медицины ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева», г. Саранск;

Шубина О.С., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии и спортивной медицины ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию . 10.11.2011

УДК 630.892.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕРАБОТКИ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ ПИХТЫ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ

Панькив О.Г., Демина Л.Н., Паршикова В.Н., Степень Р.А.

ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный торгово-экономический институт», Красноярск,
e-mail: lyu2119@yandex.ru

Показана возможность раздельного выделения в одном аппарате бензинового экстракта и эфирного масла из древесной зелени пихты. Найдено, что их выход по данной технологии выше, чем при CO_2 -экстрагировании и пихтоварении. По сравнению с ними разработанным способом выделяется соответственно больше экстрактивных веществ в 3,7 и 2,0 раза, эфирного масла – в 1,5 и 1,1 раза. При близких органолептических и физико-химических свойствах эфирного масла сравниваемых технологий получаемый продукт характеризуется меньшей кислотностью. В их составе находится 61–65% монотерпеновых углеводородов, 28–34% кислородосодержащих терпеновых производных и 5–7% сесквитерпеноидных соединений. Образующийся в процессе кубовый конденсат перерабатывается в хвойный пихтовый экстракт, применяемый как кормовая добавка в ветеринарии и для профилактических ванн; бензиновый липидный экстракт – в хлорофилло-каротиновую пасту, потребляемую для многих целей.

Ключевые слова: утилизация, древесная зелень, эфирное масло, микроволновое нагревание, гидротермообработка, экстракт, биологически активные компоненты

EFFICIENCY OF PROCESSING OF WOOD GREENS OF THE FIR VARIOUS METHODS

Pankiv O.G., Demina L.N., Parshikova V.N., Stepen R.A.

FGBOU VPO «Krasnoyarsk state trade and economic Institute»,
Krasnoyarsk, e-mail: lyu2119@yandex.ru

The possibility of split-off in one device gasoline extract and essential oil of fir verdure. Found that their output according to this technology are higher than with CO_2 -extraction and fir cooking. Compared with the developed method is allocated proportionally more of extractive substances in 3,7 and 2,2 times, essential oil – in 1,5 and 1,1 times. At the close of organoleptic and physical-chemical properties of essential oils compared technology the product is characterized by a lower acidity. Within their structure is 61–65% mono terpenesful hydrocarbons, 28–34% oxygenated terpenesful derivatives and 5–7% terpenoid connections. Formed in the m3 condensate is processed in spruce fir extract, used as fodder additives, veterinary and for preventive bathrooms; petrol lipid extract – in chlorophyll caroteneful paste consumption for many purposes.

Keywords: recycling, wood greens, radio oil, microwave heating, hydroheat treatment, an extract, biologically active components

До настоящего времени в России полезно не используется половина, а в Сибири до двух третей биомассы дерева, в том числе богатая биологически активными и энергетическими веществами древесная зелень. Вместе с тем разработана и в полупромышленном масштабе реализована ее бензиновая и CO_2 -экстракция с получением ценной товарной продукции [4, 7]. Однако для таких технологий требуется достаточно сложное оборудование, квалифицированная рабочая сила, капитальные вложения, что при работе в лесу весьма затруднительно. Особые трудности связаны с переработкой древесной зелени пихты, при которой перед бензиновой экстракцией проводится отгонка эфирного масла во вспомогательном аппарате [7]. Для организации таких предприятий на лесной территории целесообразно упростить технологию с переработкой сырья в одном аппарате.

Целью исследования являлось сравнение выхода бензинового экстракта, а также выхода, свойств и состава содержащегося в нем эфирного масла, полученного на раз-

работанной установке, с таковыми у масла, выделяющегося при CO_2 -экстрагировании и при пихтоварении.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования при экстрагировании бензином и паровой отгонке служили образцы древесной зелени пихты, отбираемые со средней части кроны в сентябре с 12 деревьев 30–40-летнего возраста. В лаборатории ее измельчали до размера 3–5 мм, перемешивали и определяли влажность. Обработку сырья проводили экстрагированием бензином и паровой отгонкой.

При проведении исследований сравнивались продукты, прежде всего эфирное масло, получаемые при переработке сырья по разработанной технологии, с экстрактивными веществами, выделяемыми экстракцией углекислым газом и при пихтоварении. Экстракция бензином и водно-бензиновой смесью древесной зелени сосны и ели, с выделением эфирного масла, всесторонне исследована сотрудниками СПбЛТА [7]. Есть публикации и по такой переработке древесной зелени пихты [5]. В развитие данного направления нами разработан способ раздельного выделения из древесной зелени пихты в одном аппарате эфирного масла и водно-бензинового экстракта. При исследовании CO_2 -экстракта использовали товарный образец. Отгонку эфирного масла проводили гидро-

дистилляцией при атмосферном давлении с оценкой выхода водорастворимых продуктов.

Выход эфирного масла определяли стандартным волнометрическим способом, органолептические и физико-химические показатели – общепринятыми методами [3]. Содержание его основных компонентов определяли методом ГЖХ, применяемым согласно ГОСТ 14618.5–78 для квалификации товарного пихтового масла. Анализ проводили на хроматографе Хром-5 на колонке с подвижной фазой SE-30 5% на хроматоне А зернением 0,20–0,25 меш при 135 °С с использованием его пламенно-ионизационного детектора. Соотношение компонентов в выделенных образцах масла рассчитывали по площадям их пиков на хроматограмме. При проведении опытов рассчитывали также суммарный выход выделяемых экстрактивных веществ. Их массу находили по навеске сухого продукта в анализируемом объеме, пересчитывали его на весь объем экстракта (кубового конденсата) и далее – на навеску сырья в опыте в абс. сухом состоянии.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработанная крупнолабораторная установка по переработке растительного сырья, в том числе древесной зелени представлена на рисунке. Ее прототипом послужило устройство, запатентованное Л.Н. Деминой и др. [1]. Основными элементами установки являются камера с загружаемым в нее сырьем и крышка-холодильник, в которой конденсируются пары экстрагента. В начале процесса при внешнем охлаждении паров она функционирует как пихтоваренная установка. После отгонки масла при работе камеры-холодильника и заливке древесной зелени бензином из нее экстрагируются оставшиеся экстрактивные вещества. Благодаря такой конструкции обеспечивается качественное выделение обоих продуктов: эфирное масло не загрязняется бензином, экстракт – эфирным маслом. Для получения дополнительной прибыли вырабатываемый водно-бензиновый экстракт (хлорофиллокаротиновая паста) может фракционироваться на более ценные препараты в стационарных условиях.

Выход экстракта в целом, а также выход и свойства эфирного масла, выделяемого из измельченной древесной зелени бензином, углекислым газом и острым паром, приведены в табл. 1.

Несмотря на одно сырье выход экстракта и эфирного масла, выделяемых разными методами, существенно отличается. Отношение общей массы продуктов, выделяемых на разработанной установке при обработке паром и бензином, при экстрагировании диоксидом углерода и при пихтоварении, составляет соот-

ветственно 3,68:1,00:1,84, эфирного масла – 1,53:1,00:1,47. Практически равное количество масла, выделенное в первом и третьем случаях, объясняется одинаковым способом их получения – отгонкой острым паром. Расхождение между содержанием вымываемых продуктов связано с природой растворителей. В первом случае бензином и водой выделяются липиды (без эфирного масла) и водорастворимые вещества, при пихтоварении – практически лишь последние, а углекислый газ является весьма слабым экстрагентом [4]. При этом, если в предлагаемом способе и при пихтоварении эфирное масло отбирается отдельно от остальных экстрактивных соединений, то при CO₂-экстракции его нужно выделять из экстракта, что обуславливает потери. Отсюда следует, что для получения максимального количества качественного эфирного масла его необходимо вырабатывать пихтоварением или предлагаемым способом.

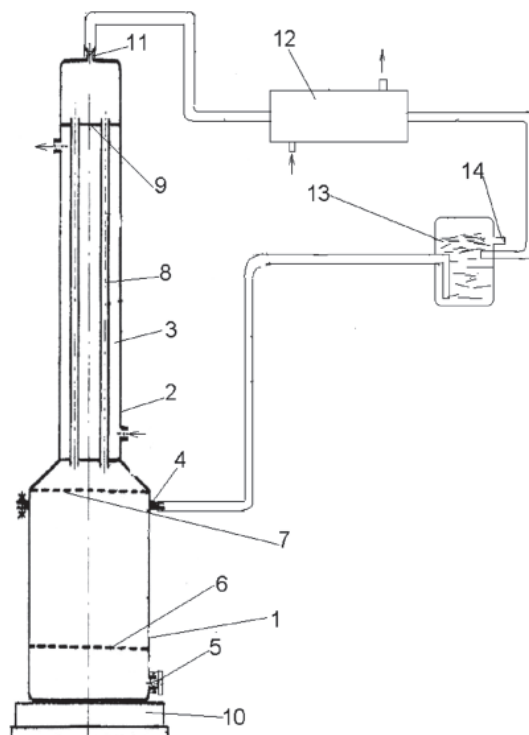


Схема экстракционной установки:

- 1 – корпус; 2 – крышка-холодильник;
- 3 – система охлаждения; 4 – патрубок для ввода флорентинной воды; 5 – патрубок для вывода экстракта; 6 – сита для размещения сырья; 7 – сетка; 8 – трубки для прохождения пара; 9 – пластина;
- 10 – нагреватель; 11 – штуцер для вывода водно-масленного потока; 12 – холодильник; 13 – флорентинное устройство; 14 – трубка для вывода эфирного масла

Таблица 1

Выход и свойства пихтового масла при разных способах его выделения

Показатели	Эфирные масла, выделенные		
	разработанным способом	из CO ₂ -экстракта	пихтоварением
Выход от абс. сухого сырья, %			
– эфирного масла	3,42 ± 0,14	2,24 ± 0,10	3,29 ± 0,09
– обезмасленного экстракта	14,40 ± 0,21	2,61 ± 0,16	5,65 ± 0,14
– экстракта, всего	17,83 ± 0,19	4,85 ± 0,17	8,94 ± 0,21
Органолептические свойства			
Внешний вид	Светлый, зеленоватый		
Запах	Специфический пихтовый		
Вкус	Слегка вязущий		
Физико-химические показатели			
Плотность при 20 °С, г/см ³	0,9066	0,9035	0,9081
Показатель преломления при 20 °С	1,4725	1,4761	1,4714
Кислотное число, мг КОН/г масла	0,38	0,61	0,41
Эфирное число, мг КОН/г масла	80,5	88,4	76,1

Скапливающиеся в кубовом конденсате вымываемые горячей водой вещества успешно применяются в ветеринарии, при подкормке животных и для профилактических ванн [5, 6]. При экстрагировании бензином вырабатывается хлорофилло-каротиновая паста, которая наряду с непосредственным потреблением фракционируется на ряд используемых во многих отраслях продуктов [7]. CO₂-экстракты являются компонентами большого числа продуктов, однако, при возможном наиболее многотоннажном их применении в сельском хозяйстве целесообразно предварительное удаление бактерицидного эфирного масла [2]. Органолептические свойства и физико-

химические показатели эфирных масел, извлекаемых из древесной зелени сравнимыми способами, также практически одинаковы и могут применяться во всех отраслях. Вместе с тем, учитывая нативность продукции и возможность присутствия в их составе следового количества растворителя, для технических целей можно использовать любые из этих эфирных масел, выделенное из CO₂-экстракта – лучше в парфюмерии, двух других – в пищевых целях и в синтезе лекарственных препаратов.

Для обоснованного представления об оптимальном использовании этих эфирных масел важно сравнить их компонентный состав (табл. 2).

Таблица 2

Основные компоненты пихтового масла, % от суммы

Компоненты	Эфирное масло, полученное		
	разработанным методом	из CO ₂ -экстракта	пихтоварением
1	2	3	4
А	1	2	3
Сантен	0,6	0,8	1,5
α-Пинен	12,6	10,8	13,3
Камфен	21,5	22,1	20,4
А	1	2	3
β-Пинен	5,0	5,2	3,7
Мирцен	0,5	1,1	0,7
3-Карен	10,5	13,2	8,8
Лимонен+β-фелландрен	12,1	10,2	11,5
Другие	1,4	1,9	1,2
Сумма монотерпеновых углеводородов	64,2	65,4	61,1
Фенхен	0,6	0,5	0,6
Камфора	2,8	3,8	2,4
Терпенеолы	1,0	1,5	1,2
Борнеол	0,6	0,3	0,4

Окончание табл. 2

1	2	3	4
Борнилацетат	25,1	20,4	26,4
Другие	1,0	1,4	2,8
Всего кислородосодержащих соединений	31,1	27,9	33,6
Кариофиллен	1,9	2,2	1,3
β-Гумулен	0,9	1,0	0,7
β-Бизаболен	1,6	1,2	2,0
Кадинен	0,7	0,9	0,3
Другие	0,6	1,4	0,8
Всего сесквитерпеноидов	5,7	6,7	5,1

Компонентный состав пихтового масла, полученного разными способами, практически одинаков. Расхождения не превышают ошибки эксперимента. В образцах масла превалирует монотерпеновая фракция, составляющая свыше 60 % их массы. Ее треть приходится на камфен. Высоко также содержание пиненов и 3-карена. Среди кислородосодержащих соединений наибольший вклад принадлежит борнилацетату – до 80 % от данной фракции. Уровень сесквитерпеноидных соединений в составе исследуемых эфирных масел составляет 5–7 %.

Вывод

Полученные данные свидетельствуют об эффективности раздельного выделения эфирного масла и экстракта из древесной зелени пихты в одном аппарате путем ее последовательной обработки паром и бензином. Их выход больше по сравнению с пихтоварением и CO₂-экстрагированием, компонентный состав масла практически одинаков. В связи с отсутствием растворителя он может использоваться в любом производстве.

Список литературы

1. Демина Л.Н., Паршикова В.Н., Степень Р.А. Лабораторная установка для экстракции растительного сырья: Патент России № 2281135, 2006. Бюл. №22.

2. Выход и состав выделяемого различными способами пихтового масла / О.Г. Паньков, В.В. Мирошниченко, В.Н. Паршикова, Р.А. Степень // Химия растительного сырья. – 2009. – № 3. – С. 95–98.

3. Ушанова В.М. Основы научных исследований / В.М. Ушанова, О.И. Лебедева, А.Н. Девятловская. – Красноярск: СибГТУ, 2004. – Ч. 3. – 360 с.

4. Ушанова В.М. Экстрагирование древесной зелени и коры пихты сибирской сжиженным диоксидом углерода и водно-спиртовыми растворами / В.М. Ушанова, С.В. Ушанов. – Красноярск: СибГТУ, 2009. – 191 с.

5. Тагильцев, Ю.Г. Хвойные целители / Ю.Г. Тагильцев, Р.Д. Колесникова, В.В. Цюпко. – Хабаровск: ДальНИИЛ, 1996. – 52 с.

6. Черняева Г.Н. Утилизация древесной биомассы / Г.Н. Черняева, С.Я. Долгодворова, Р.А. Степень. – Красноярск: ИЛиД СО АН СССР, 1987. – 166 с.

7. Ягодин В.И. Основы безотходной технологии древесной зелени // Проблемы химической переработки древесного сырья. – СПб.: СПбЛТА, 2000. – С. 50–58.

Рецензенты:

Морозова О.Г., д.б.н., профессор кафедры прикладной экологии и природопользования ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск;

Миронов П.В., д.х.н., профессор кафедры химической технологии древесины и биотехнологии Сибирского государственного технологического университета, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 31.10.2011.

УДК 57.083

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ УЧАСТИИ КОНТАКТНОЙ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Шавлюгин Е.А., Ханин М.А.

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
Москва, e-mail: eshavlyugin@gmail.com*

Система комплемента играет исключительно важную роль в защите организма от патогенных микроорганизмов, инфицированных и трансформированных клеток. Известны три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Однако в результате биохимических исследований получены результаты, свидетельствующие о возможности активации системы комплемента ферментами (фактор Хагемана и калликреин), входящими в контактную систему свертывания крови. Целью работы является исследование четвертого пути активации системы комплемента с участием контактной системы. Исследование проведено методом математического моделирования. Особенностью работы является теоретическое определение неизвестных кинетических констант с помощью оптимизационного метода. Исследована чувствительность системы комплемента к изменению кинетических констант и концентраций проферментов.

Ключевые слова: система комплемента, фактор Хагемана, калликреин, математическая модель динамики активации, оптимизационная модель, теоретическое определение кинетических констант

MATHEMATICAL MODEL OF COMPLEMENT SYSTEM ACTIVATION WITH THE PARTICIPATION OF CONTACT SYSTEM OF BLOOD COAGULATION

Shavlyugin E.A., Khanin M.A.

*Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology,
Moscow, e-mail: eshavlyugin@gmail.com*

The complement system plays important role in immune defense against pathogen microorganisms, infected and transformed cells. Three pathways of complement system activation are known: classic, alternative and lectine. The results of biochemical research provide an evidence of possibility of fourth pathway of the complement system activation which is initiated by the contact system – the part of the intrinsic pathway of blood coagulation cascade. The purpose of this work is to study fourth pathway of complement system activation initiated by the contact system. A mathematical modeling method was used in this study. Theoretical method was used to evaluate values of unknown kinetic constants. Sensitivity of the complement system to variation of kinetic constants and substrates concentrations was also studied.

Keywords: complement system, Hageman factor, kallikrein, mathematical modeling, optimization model, theoretical evaluation of kinetic constants

Система комплемента является чрезвычайно важной частью иммунной системы. Ее физиологическая роль заключается в уничтожении патогенных микроорганизмов или трансформированных клеток путем индукции осмотического лизиса. Известны 3 механизма активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый пути. Однако имеются результаты биохимических исследований, свидетельствующие о том, что контактная система свертывания крови также может активировать систему комплемента. Было показано, что дважды активированный фактор Хагемана (фактор beta-XIIa) способен активировать комплемент C1 [1]. Кроме того, калликреин активирует комплементы C3 и C5 [1, 2]. С другой стороны, известно, что фактор Хагемана активируется на отрицательно заряженных поверхностях. К числу таких поверхностей относятся мембраны некоторых патогенных микроорганизмов. Таким образом, имеются основания высказать гипотезу, согласно которой контактная

система свертывания крови способна инициировать активацию системы комплемента, формируя четвертый путь активации этой системы.

В последние годы в научной литературе активно обсуждается вопрос о физиологической роли контактной подсистемы системы свертывания крови [3]. Было показано, что у мышей, нокаутированных по фактору XII, не наблюдаются геморрагии [10]. С другой стороны, у этих мышей не формируются патологические тромбы [4]. Таким образом, есть серьезные основания считать, что контактная система не вносит существенного вклада в формирование гемостатических тромбов. В поиске физиологического назначения контактной системы первое место занимает исследование эффективности этой системы как инициатора активации системы комплемента. Целью работы является исследование динамики активации системы комплемента, инициируемой контактной системой, являющейся частью внутреннего пути свертывания кро-

ви. Исследование проведено методом математического моделирования.

Взаимодействие этих систем осуществляется путем активации компонентов C1, C3 и C5 активированными факторами контактной системы (XIIa и калликреин). Первично происходит активация фактора XII на отрицательно заряженных мембранах патогенных микроорганизмов. Далее активируется прекалликреин с участием высокомолекулярного кининогена в качестве кофактора. Реакция активации прекалликреина является реципрокной, т.е. калликреин, формирующийся при активации прекалликреина, в свою очередь, способен активировать фактор Хагемана. Часть схемы, приведенной на рис. 1 и относящейся к системе комплемента, аналогична схеме системы, приведенной в работе [6]. Система комплемента представляет собой каскад ферментативных реакций, дополненный реакциями второго порядка. В итоге активации системы комплемента формируется мембрано-атакующий комплекс. Терми-

нальной структурой мембрано-атакующего комплекса является «кольцо», состоящее из компонентов C9. Мембрано-атакующий комплекс обладает способностью создавать поры в клеточной мембране. Когда число пор достигает некоторого критического значения, клетка-мишень погибает в результате осмотического лизиса.

Материалы и методы исследования

Основным методом исследования, примененным в предлагаемой работе, является математическое моделирование динамики сложных биохимических систем.

Описание математической модели

В приложении приведена математическая модель динамики активации системы комплемента с учетом инициирующей роли контактной системы. Математическая модель представляет собой систему обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений первого порядка. В модели учтены ферментативные реакции, реакции второго порядка (формирование комплексов, ингибирование), а также конкуренция субстратов за фермент. В табл. 1 приведены кинетические константы биохимических реакций системы комплемента.

Таблица 1

Величины кинетических констант

Биохимическая реакция	Величина кинетической константы
1	2
Константа формирования комплекса C4b2	$2,5 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C4b2	2 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C4b2a	$0,35 \text{ мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C4b2a3b	$96 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C4b2a3b	$0,28 \text{ мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C5b6	$3,6 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b6	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b67	$44 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b67	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b678	$66 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b678	0 мин^{-1}
Константа формирования комплекса C5b6789	$170 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C5b6789	0 мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bBb	$0,46 \text{ мин}^{-1}$
Константа гидролиза C3	$0,28 \text{ мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C3bBbP	10^{-4} мин^{-1}
Константа диссоциации комплекса C3bP	$0,028 \text{ мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C3(H ₂ O)Vb	$0,03 \text{ мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C3bV	$0,54 \text{ мин}^{-1}$
Константа диссоциации комплекса C3bV	$11 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C3bP	$0,2 \text{ мин}^{-1}$
Константа формирования комплекса C3bBb3b	$180 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа диссоциации C5b	$210 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа скорости реакции активации комплемента C4 комплексом AgAbC1est	$3,6 \mu\text{M}^{-1}\text{мин}^{-1}$
Константа Михаэлиса реакции активации комплемента C4 комплексом AgAbC1est	$9,6 \text{ мин}^{-1}$
Константа скорости реакции активации комплекса C4b2 комплексом AbAbC1est	$4,1 \cdot 10^3 \text{ мин}^{-1}$
Константа Михаэлиса реакции активации комплекса C4b2 комплексом AbAbC1est	$7,2\text{--}12 \mu\text{M}$

1	2
Константа скорости реакции активации комплемента C5 классической C5 конвертазой	0,66–1,86 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации комплемента C5 классической C5 конвертазой	0,001–0,015 μМ
Константа скорости реакции инактивации комплекса C3bH фактором I	5,8 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции инактивации комплекса C3bH фактором I	0,9 μМ
Константа скорости реакции активации комплекса C3bV ферментативным фактором D	210 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации комплекса C3bV ферментативным фактором D	1,8 μМ
Константа скорости реакции инактивации комплекса C4b-C4bp фактором I	5,8 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса инактивации комплекса C4b-C4bp фактором I	0,9 μМ
Константа скорости реакции автоактивации фактора Хагемана на декстран-сульфате	130 мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции автоактивации фактора Хагемана на декстран-сульфате	0,19 μМ
Константа скорости реакции активации прекалликреина фактором XIIa	6,0 μМ ⁻¹ мин ⁻¹
Константа Михаэлиса реакции активации прекалликреина фактором XIIa	1,0 мин ⁻¹
Константа ингибирования фактора XIIa C1 ингибитором	1 мин ⁻¹
Константа ингибирования калликреина C1 ингибитором	2,4 μМ
Константа ингибирования активированного фактора Хагемана Антитромбином-III	6 мин ⁻¹
Константа ингибирования калликреина Антитромбином-III	11 μМ
Константа ингибирования фактора XIIaα2-антиплазмином	1,08 мин ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C1 дважды активированным фактором Хагемана	8,4 мин ⁻¹ μМ ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C3 калликреином	7,5 мин ⁻¹ μМ ⁻¹
Константа скорости активации комплемента C5 калликреином	95 мин ⁻¹ μМ ⁻¹

Источниками информации о численных значениях кинетических констант являются результаты биохимических исследований, а также величины, полученные с помощью оптимизационного метода в работе [6]. Неизвестными являются следующие кинетические константы: $k_{catC1}^{\beta XIIa}$, $K_{mC1}^{\beta XIIa}$, k_{catC3}^K , K_{mC3}^K , k_{catC5}^K , K_{mC5}^K . В табл. 2 приведены концентрации проферментов контактной системы и системы комплемента в начальном (т.е. фоновом) состоянии.

Таблица 2
Концентрации проферментов

Название субстрата	Концентрация	Молекулярный вес
Фактор комплемента C1	0,29	620
Фактор комплемента C2	0,2	102
Фактор комплемента C3	7	185
Фактор комплемента C4	2,9	205
Фактор комплемента C5	0,37	190
Фактор комплемента C6	0,54	120
Фактор комплемента C7	0,50	110
Фактор комплемента C8	0,36	152
Фактор комплемента C9	0,90	69
Фактор В	2,1	93
Фактор D	0,8	24
Фактор I	0,4	88
Фактор Н	3,2	155
C4bp	0,53	467
Кластерин	0,87	80
Пропердин	0,42	53
C1 ингибитор	1,7	104
Фактор Хагемана	0,37	76
Прекалликреин	0,59	88
Антитромбин-III	3,4	60

Таким образом, для конкретизации модели требуется необходимым определением указанных неизвестных констант с помощью оптимизационного (теоретического) метода.

Оптимизационный метод определения численных значений неизвестных кинетических констант

В работах [5–6] был предложен метод определения неизвестных величин кинетических констант биохимических реакций, основанный на критерии минимального потребления белков биохимической системы. В рассматриваемом случае критерий оптимальности имеет вид

$$S = \sum_{i=1}^N \mu_i [C_i] \rightarrow \min. \quad (1)$$

В работе принята гипотеза, согласно которой кинетические константы системы комплемента определяются решением обратной оптимизационной задачи для классического и альтернативного путей системы комплемента, т.е. при активации комплемента комплексом антиген-антитело. Эта гипотеза обосновывает возможность использования при решении рассматриваемой задачи величин кинетических констант, определенных в работе [6]. Таким образом, должны быть определены только кинетические константы биохимических реакций, входящих в систему комплемента ($k_{catC1}^{\beta XIIa}$, $K_{mC1}^{\beta XIIa}$, k_{catC3}^K , K_{mC3}^K , k_{catC5}^K , K_{mC5}^K), а также кинетические константы биохимических реакций активации ключевых белков системы комплемента ферментами контактной системы. В число неизвестных констант не входит кинетическая константа автоактивации фактора Хагемана. Эта константа варьировалась вблизи известной величины, полученной в биохимических исследованиях, в которых инициатором автоактивации являлась поверхность декстран-сульфата. В табл. 1 приведены величины кинетических констант автоактивации фактора Хагемана, полученные различными авторами.

Таким образом, при решении обратной оптимизационной задачи необходимо определить 5 кинетических констант на основе условия совпадения эмпирических и оптимальных (теоретических) величин двух концентраций. Другими словами, система уравнений, решение которых определит кинетические константы, является недоопределенной. В связи с этим для решения задачи был применен метод наименьших квадратов Гаусса, т.е. было использовано дополнительное условие: сумма квадратов отклонений $\rightarrow \min$.

При поиске условного экстремума были использованы следующие ограничения:

(i) условие выполнения биохимической системой ее физиологического назначения;

(ii) устойчивость начального (фонового) состояния системы.

Физиологическое назначение системы комплемента заключается в уничтожении клеток-мишеней за достаточно короткий промежуток времени с тем, чтобы скорость уничтожения существенно превышала скорость размножения популяции клеток-мишеней. Для случая *borreliaburgdorferi* [8, 9] время, за которое уничтожается популяция в неразведенной сыворотке крови, было равно 2,3 мин. Эта величина получена путем пересчета экспериментальных данных, соответствующих действию сыворотки крови, разведенной в 5 раз.

Для рассматриваемой задачи уравнения Лагранжа имеют вид:

$$\begin{aligned} \varphi(C, K, t_{cr}^0) &= 0; \\ \frac{\partial S}{\partial C_i} + \lambda \frac{\partial \varphi}{\partial C_i} &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

где $\varphi(C, K, t_{cr}^0) = t_{cr}^{MAC}(C, K) - t_{cr}^0$;

$t_{cr}^{MAC}(C, K)$ – зависимость времени достижения критической концентрации мембрано-атакующих комплексов от векторов концентраций (C) и кинетических констант (K). Функция $t_{cr}^{MAC}(C, K)$ определяется решением системы обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, приведенных в Appendix B;

t_{cr}^0 – время, за которое СК уничтожает популяцию патогенных микроорганизмов, определенное экспериментальными методами. В рассматриваемой задаче были использованы результаты исследований бактерицидного эффекта СК на популяции *borreliaburgdorferi* [9]. В цитированной работе исследование проводилось на разведенной сыворотке крови, которая использовалась как источник белков системы комплемента и антител, направленных против антигенов *borreliaburgdorferi*. Затем математическая модель, представленная в Appendix 1, позволила определить время уничтожения популяции под действием неразведенной сыворотки; λ – множитель Лагранжа; C – вектор концентраций проферментов (XII, PK, C5);

K – вектор кинетических констант биохимических реакций активации ключевых белков системы комплемента активированными факторами контактной системы (калликреином и фактором Хагемана).

В предлагаемом исследовании оптимизационный метод был применен для определения неизвестных кинетических констант. Для формулировки первого ограничения были использованы результаты исследования действия системы комплемента на популяцию боррелиабургсдорфери (возбудитель болезни Лайма). Константы, определенные с помощью оптимизационного метода, приведены в табл. 1.

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние кинетической константы автоактивации фактора Хагемана на мембране клетки-мишени на формирование мембрано-атакующих комплексов

Представляется очевидным, что константа активации фактора Хагемана на мембранах патогенных микроорганизмов может изменяться в широких пределах в зависимости от особенностей популяций микроорганизмов. На рис. 1 представлена зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от константы автоактивации фактора Хагемана.

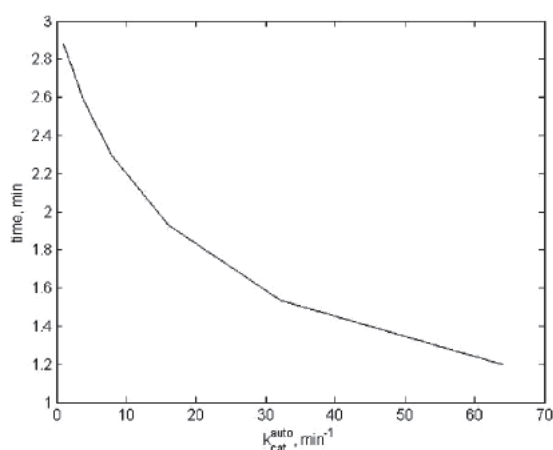


Рис. 1. Зависимость времени достижения критического числа мембрано-атакующих комплексов от константы автоактивации фактора Хагемана

Как видно из рис. 1, при увеличении кинетической константы автоактивации фактора XII в 60 раз время достижения критического числа МАКов уменьшается в 3 раза. Малая чувствительность к изменению кинетических констант и концентраций проферментов является общим свойством биохимических систем организма. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в рассмотренных пределах изменения кинетической константы активации фактора Хагемана находятся возможные

реальные величины этой константы для случая активации фактора XII на отрицательно заряженных мембранах различных популяций патогенных микроорганизмов. При константе скорости автоактивации фактора Хагемана порядка 10 min^{-1} достигается реальное время порядка 2–3 мин [9].

Влияние изменения концентраций прекалликреина, $C1inh$, фактора Хагемана и $C5$ на время достижения критического числа мембрано-атакующих комплексов

Рис. 2–5 иллюстрируют чувствительность основной физиологической функции системы комплемента к дефицитам проферментов контактной системы и белков $C3$ и $C5$, входящих в систему комплемента.

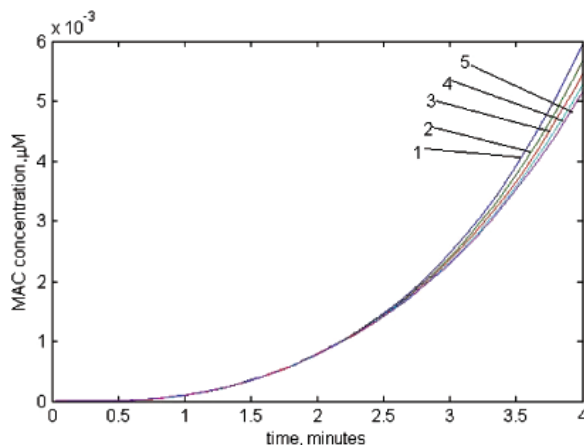


Рис. 2. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора $C3$, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

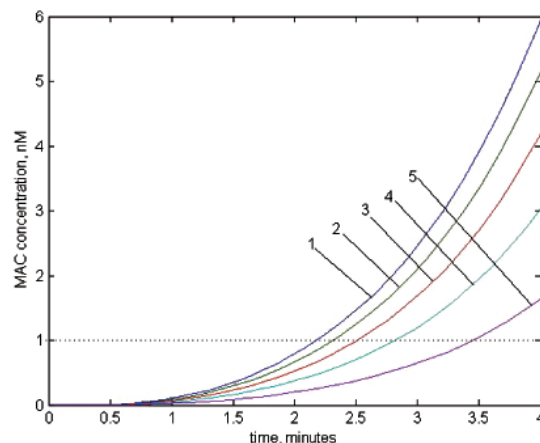


Рис. 3. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора $C5$, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

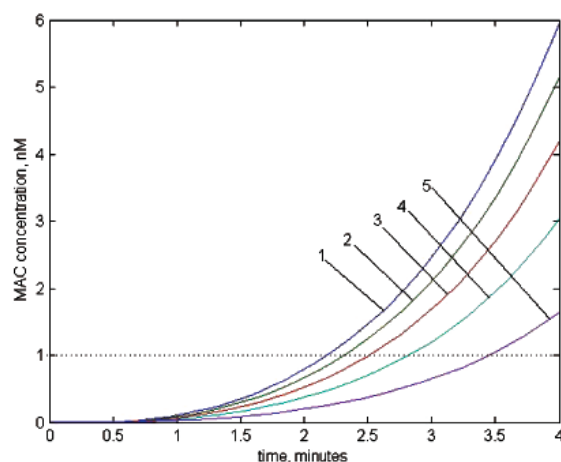


Рис. 4. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям фактора XII, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

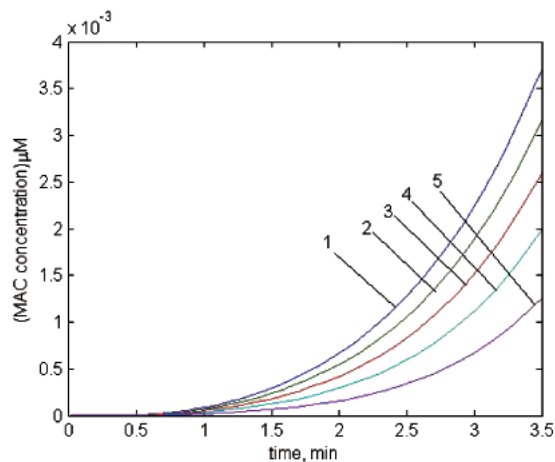


Рис. 5. Зависимость концентрации мембрано-атакующих комплексов от времени. Кривые 1–5 относятся к относительным концентрациям калликреина, равным 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2 соответственно

Для проферментов: фактора $C5$, прекалликреина и фактора Хагемана чувствительность к дефициту оказывается сравнительно небольшой. При уменьшении концентрации профермента в 5 раз время ($t_{кр}$), необходимое для достижения критического числа МАК, возрастает от 2,3 до 3,5 мин (на 30–40% в зависимости от профермента). Исключение составляет компле-

мент $C3$, для которого t в тех же условиях возрастает менее чем на 1%.

Закключение

Биохимические системы организма должны обладать высокой надежностью. В ходе эволюции возникли различные способы обеспечения надежности биохимических систем:

(i) обеспечение слабой чувствительности биохимических систем к дефициту концентраций субстратов, а также к изменению величин кинетических констант;

(ii) включение в схему биохимической системы нескольких параллельных ветвей;

(iii) наличие нескольких альтернативных механизмов активации системы.

Поскольку бактерицидная функция иммунной системы чрезвычайно существенна с точки зрения выживания популяции, представляется естественным наличие нескольких параллельных путей активации системы комплемента. Предлагаемая работа подтверждает возможность функционирования четвертого пути активации системы комплемента (помимо классического, альтернативного и лектинового) – контактного пути, инициируемого автоактивацией фактора Хагемана на отрицательно заряженных мембранах патогенных микроорганизмов.

Известны три биохимические реакции активации системы комплемента ферментами, входящими в состав контактной системы свертывания крови [1, 2]. В работе [3] приведен обзор результатов, полученных в этой области. Именно, было установлено, что два фермента, участвующих в контактной системе – фактор Хагемана и калликреин, – способны активировать белки системы комплемента – C1, C3 и C5, которые являются ключевыми участниками каскада ферментативных реакций, образующего систему комплемента. Представля-

ется интересным исследование активации системы комплемента контактной системой свертывания крови при наличии в плазме крови патогенных микроорганизмов с отрицательно заряженными мембранами. Поскольку численное значение константы скорости автоактивации фактора Хагемана на мембранах бактерий неизвестно, в предлагаемой работе эта величина варьирована вблизи значения, измеренного на декстран-сульфате. Установлено, что при величинах констант активации C1, C3, C5 ферментами контактной системы, определенных с помощью оптимизационной модели, четвертый путь активации комплемента играет сопоставимую роль с другими путями активации (классическим и альтернативным).

Контактная система может активироваться при контакте фактора Хагемана и коллагена. Таким образом, при активации внешнего пути коагуляции активируется также и внутренний путь, что приведет и к активации системы комплемента. Это взаимодействие систем коагуляции и комплемента представляется физиологически оправданным, т.к. при повреждении сосуда может возникнуть потребность в иммунной защите от проникших в рану патогенных бактерий.

Система уравнений динамики активации системы комплемента при инициации контактной системой

Модель контактной системы:

$$\begin{aligned}\frac{\partial[PK]}{\partial t} &= -k_{cat_ \alpha XIIa_ PK} \cdot \frac{[\alpha XIIa][PK]}{K_{m_ \alpha XIIa_ PK} + [PK]}; \\ \frac{\partial[K]}{\partial t} &= k_{cat_ \alpha XIIa_ PK} \cdot \frac{[\alpha XIIa][PK]}{K_{m_ \alpha XIIa_ PK} + [PK]}; \\ \frac{\partial[XII]}{\partial t} &= -k_{cat_ K_ XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_ K_ XII} + [XII]} - k_{cat_ \alpha XIIa_ XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_ \alpha XIIa_ XII} + [XII]}; \\ \frac{\partial[XII]}{\partial t} &= -k_{cat_ K_ XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_ K_ XII} + [XII]} - k_{cat_ \alpha XIIa_ XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_ \alpha XIIa_ XII} + [XII]}; \\ \frac{\partial[\alpha XIIa]}{\partial t} &= k_{cat_ K_ XII} \cdot \frac{[K][XII]}{K_{m_ K_ XII} + [XII]} + k_{cat_ \alpha XIIa_ XII} \cdot \frac{[\alpha XIIa][XII]}{K_{m_ \alpha XIIa_ XII} + [XII]} - \\ &\quad - k_{cat_ K_ \alpha XIIa} \cdot \frac{[\alpha XIIa][K]}{K_{m_ K_ \alpha XIIa} + [\alpha XIIa]}; \\ \frac{\partial[\beta XIIa]}{\partial t} &= k_{cat_ K_ \alpha XIIa} \cdot \frac{[\alpha XIIa][K]}{K_{m_ K_ \alpha XIIa} + [\alpha XIIa]}.\end{aligned}$$

Уравнения динамики активации белков системы комплемента C1, C3, C5.

$$\frac{\partial[C1]}{\partial t} = -k_{cat_ \beta XIIa_ C1} \cdot \frac{[C1][\beta XIIa]}{K_{m_ \beta XIIa_ C1} + [C1]};$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial[C1est]}{\partial t} &= k_{cat_ \beta XIIa_ C1} \cdot \frac{[C1][\beta XIIa]}{K_{m_ \beta XIIa_ C1} + [C1]} - K_{C1estC1inh}^+ [C1est][C1inh]; \\
\frac{\partial[C3]}{\partial t} &= -k_{cat_ K_ C3} \frac{[K][C3]}{K_{m_ K_ C3} + [C3]} - k_{cat_ C3bBb_ C3} \frac{[C3]([C3bBb] + [C3bBbP])}{K_{m_ C3bBb} + [C3]} - \\
&\quad - k_{cat_ C4b2a_ C3} \frac{[C4b2a][C3]}{K_{m_ C4b2a_ C3} + [C3]}; \\
\frac{\partial[C3b]}{\partial t} &= k_{cat_ K_ C3b} \frac{[K][C3]}{K_{m_ K_ C3b} + [C3]} + k_{cat_ C3bBb_ C3} \frac{[C3]([C3bBb] + [C3bBbP])}{K_{m_ C3bBb} + [C3]} + \\
&\quad + k_{cat_ C4b2a_ C3} \frac{[C4b2a][C3]}{K_{m_ C4b2a_ C3} + [C3]} - K_{C3bP}^+ [C3b][P] + K_{C3bP}^- [C3bP] - \\
&\quad - K_{C3bH}^+ [H][C3b] + K_{C3bH}^- [C3bH] - K_{C3bB}^+ [C3b][B] + K_{C3bB}^- [C3bB] - \\
&\quad - K_{C4b2a3b}^+ \cdot [C4b2a][C3b] + K_{C4b2a3b}^- [C4b2a3b] - K_{C3bBb3b}^+ [C3b]([C3bBbP] + \\
&\quad + [C3bBb]) - K_{C3bBb3bP}^- ([C3bBb3bP] + [C3bBb3b]); \\
\frac{\partial[C5]}{\partial t} &= -k_{cat_ C3bBb3bP_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3bP][C5]}{K_{m_ C3bBb3bP_ C5} + [C5]} - k_{cat_ C3bBb3bP_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3b][C5]}{K_{m_ C3bBb3b_ C5} + [C5]} - \\
&\quad - k_{cat_ C4b2a3b_ C5} \cdot \frac{[C4b2a3b][C5]}{K_{m_ C4b2a3b_ C5} + [C5]} - k_{cat_ K_ C5} \cdot \frac{[K][C5]}{K_{m_ K_ C5} + [C5]}; \\
\frac{\partial[C5b]}{\partial t} &= k_{cat_ C3bBb3bP_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3bP][C5]}{K_{m_ C3bBb3bP_ C5} + [C5]} + k_{cat_ C3bBb3b_ C5} \cdot \frac{[C3bBb3b][C5]}{K_{m_ C3bBb3b_ C5} + [C5]} + \\
&\quad + k_{cat_ C4b2a3b_ C5} \cdot \frac{[C4b2a3b][C5]}{K_{m_ C4b2a3b_ C5} + [C5]} + k_{cat_ K_ C5} \cdot \frac{[K][C5]}{K_{m_ K_ C5} + [C5]} - K_{C5b6}^+ [C5b][C6] + K_{C5b6}^- [C6].
\end{aligned}$$

Список литературы

1. Ghebrehiwet B., Silverberg M., Kaplan A.P. Activation of the classic pathway of complement by Hageman factor fragment // *J. Exp. Med.* – 1981. – №153. – P. 665–676.
2. DiScipio R.G. The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein // *Immunology.* – 1982. – №45. – P. 587–595.
3. Schmaier A.H. The elusive physiologic role of Factor XII // *J. Clin. Invest.* – 2008 Sep. – №118(9). – P. 3006–3009.
4. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII / T. Renne, et al. // *J. Exp. Med.* – 2005. – №202. – P. 271–281.
5. Tyurin K.V., Khanin M.A. Optimality principle and determination of kinetic constants for biochemical reactions // *Math. Med. Biol.* – 22 (2005). – №1. – P. 217–229.
6. Korotaevskiy A.A., Hanin L.G., Khanin M.A. Non-linear dynamics of the complement system activation // *Math. Biosci.* – 222 (2009). – №127. – P. 3197–3205.
7. Silverberg M., Kaplan A.P. Enzymatic activities of activated and zymogen forms of human Hageman factor (factor XII) // *Blood.* – 1982 Jul. – №60(1). – P. 64–70.

8. Complement-mediated serum sensitivity among spirochetes that cause Lyme disease–*Infect* / A.P. van Dam, A. Oei, R. Jaspars, C. Fijen, B. Wilske, L. Spanjaard, J. Dankert // *Immun.* – 65 (1997). – №228. – P. 101–108

9. Kochi S.K., Johnson R.C. Role of immunoglobulin G in killing of *Borrelia burgdorferi* by the classical complement pathway // *Infect. Immun.* – 56 (1988). – P. 249–255.

10. Renné T., Nieswandt B., Gailani D. The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2006 Mar-Apr. – №36(2). – P. 148–51.

Рецензенты:

Домницкая Т.М., д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики ФПК МР РУДН, г. Москва;

Якобовский М.В., д.ф.м.н., зав. сектором Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.11.2011.

УДК 615.015.14;661.122.

**ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ГЛАЗНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ****Жилякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Ткачева А.С., Придачина Д.В.***НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: info@bsu.edu.ru*

Проведен анализ ассортимента лекарственных форм, применяемых для лечения вирусных конъюнктивитов. Приведены полученные статистические данные. Дано описание наиболее часто встречающихся форм вирусных конъюнктивитов различной этиологии. Выявлены наиболее активные фармацевтические субстанции, используемые для лекарственных форм этой направленности действия. Дана сравнительная характеристика субстанциям и обзор их фармакологического действия на различные виды возбудителей вирусных конъюнктивитов. Дан обзор преимуществ ацикловира перед идоксуридином, а также проявлений возможных побочных эффектов при применении данных препаратов. Приведены основные торговые наименования, под которыми выпускаются в настоящее время препараты на основе ацикловира и идоксуридина.

Ключевые слова: ацикловир, лекарственные формы**STUDY OF ASSORTMENT ANTIVIRAL EYE MEDICINAL FORMS****Zhilyakova E.T., Novikova M.Y., Novikov O.O., Tkachewa, A.S., Pridachina D.V.***NRU «Belgorod State National Research University, Belgorod, e-mail: info@bsu.edu.ru*

The analysis of the assortment of medicinal forms for treating viral conjunctivitis was done. The obtained statistics is presented. The most common forms of viral conjunctivitis of various etiologies were described. The most active pharmaceutical substances used for medicinal forms for the treating are detected. There is the characteristic of these substances and the review of their pharmacological action. The review of the benefits of acyclovir over the idoxuridine was compiled and possible side effects of these drugs were described. Major trade names of the currently available drugs based on acyclovir and idoxuridine were identified.

Keywords: acyclovir, medicinal form

В последнее время диагностике и лечению вирусных офтальмологических патологий как у нас в стране, так и за рубежом уделяется большое внимание. Из-за их высокой контагиозности уже были зарегистрированы крупные очаги эпидемий и даже пандемий в различных регионах мира [1].

По данным статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ, болезнями глаз и глазного аппарата страдают около 4,7 млн человек в России, из которых 1,2 млн человек составляют дети до 14 лет [2].

В связи с этим целью работы является изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм, выявление наиболее используемых субстанций.

Некоторые вирусные заболевания глаз, например, эпидемический вирусный кератоконъюнктивит, был описан еще в начале прошлого столетия, хотя вирусная природа их была установлена значительно позже — лишь в начале 60-х годов XX в. [3].

По данным Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней, заболеваемость конъюнктивитами составляет в среднем 160 случаев на 10000 населения. В структуре воспалительных заболеваний глаз конъюнктивиты составляют около 62% и около трети от всех глазных патологий. Наиболее часто встречаются конъюнктивиты аденовирусной этиологии (17,9%). Установ-

лена взаимосвязь заболеваемости конъюнктивитами населения с неблагоприятными экологическими, климатогеографическими и производственными факторами [4].

В Белгородской области, по данным Роспотребнадзора за 2007 г., заболеваемость конъюнктивитами новорожденных составила примерно 33,3% среди внутрибольничных инфекций, а среди внутриутробных болезней около 40,9%. По данным за 2008 г., конъюнктивиты составляли 38,1% от всех внутрибольничных инфекций среди всех возрастов населения [5].

Вирусные конъюнктивиты чаще всего возникают как осложнения заболеваний верхних дыхательных путей, заражение происходит воздушно-капельным или контактным путем. Заболевание может возникнуть в любое время года.

Значительную роль в патологии глаз играют и вирусы герпеса, в частности, вирусы герпеса первого и второго типа и вирус герпеса варицелла зостер, которые широко распространены в окружающем нас мире. Насчитывается более 70 представителей этой группы. Поражения глаз обусловлены в основном вирусами простого герпеса, ветряной оспы, разнообразными аденовирусами, а также цитомегаловирусом. Особое значение в патологии глаз принадлежит вирусу простого герпеса. Причем основную роль занимают рецидивирующие

случаи столкновений с вирусом простого герпеса *Herpes simplex*. На сегодняшний день офтальмогерпес составляет проблему из-за широкой распространенности, по многолетним наблюдениям МНИИ ГБ им. Гельмгольца, у 50–83 % пациентов возникают рецидивы [6].

По-прежнему, основной методикой лечения вирусных заболеваний глаз является применение глазных лекарственных форм, содержащих противовирусные активные субстанции. Нами был изучен ассортимент противовирусных лекарственных форм для лечения различных вирусных конъюнктивитов.

На рис. 1 представлена диаграмма, показывающая ассортимент лекарственных форм для лечения вирусных конъюнктивитов. Как видно из рис. 1, наибольшее распространение среди лекарственных форм для лечения вирусных конъюнктивитов занимают глазные капли, их число на рынке составляет около 43 %.

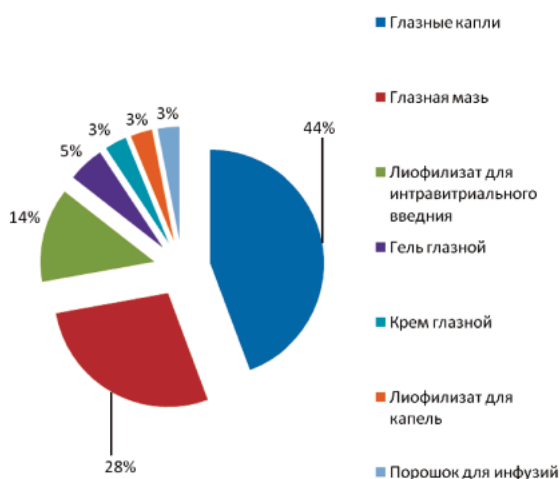


Рис. 1. Ассортимент лекарственных форм для лечения вирусных конъюнктивитов

Вторую позицию удерживают глазные мази – 27%. Третье место приходится на долю лиофилизатов для интравитреального введения. Доля остальных лекарственных форм не превышает 5%.

Действующие вещества, применяющиеся для лечения вирусных конъюнктивитов, весьма разнообразны, их число достаточно велико.

На рис. 2 представлена диаграмма, показывающая ассортимент активных фармацевтических субстанций, используемых для глазных капель этой направленности действия.

Как видно из рис. 2, ведущую роль играют препараты на основе ацикловира, их около 22%. Несколько меньшее распространение получили препараты на основе интерферона альфа 2b и идоксуридина, 19

и 8% соответственно, на остальные активные фармацевтические субстанции приходится менее 5%.

В глазных мазях наиболее часто встречается ацикловир, около 60%, доли остальных действующих веществ примерно равны и составляют по 10%. К ним относят идоксуридин, бромнафтохинон, теброфен, флореналь.

Как видно из рис. 3, несколько изменяется картина в глазных каплях, здесь лидирует интерферон альфа-2b, 27%. За ним следует идоксуридин, 13%. Доля всех остальных действующих веществ не превышает 7%.

Итак, на рынке лидируют три действующих вещества: ацикловир, интерферон и идоксуридин. Производители ацикловира в основном представлены российскими компаниями, около 46%, субстанции китайского производства занимают вторую позицию, около 19%, доля остальных стран, таких как Великобритания, Италия, Белорусь и Индия, не превышает 9%.

Производители интерферона на российском рынке представлены двумя крупными компаниями, «Фармапарк» и «Вектор-фарм», по 50% российского рынка, на мировом же рынке они делят лидерство с американскими производителями, Amarillo biosciences и Lgm-pharma, США.

Субстанция идоксуридина производится только в Китае, и рынок делят четыре крупных китайских производителя, такие как Xinxiang Tianfeng Fine Chemicals Co., Shanghai Mankong Biotechnology, Suzhou Leader Imp.& Exp. Co., Sinoway International (Jiangsu) Co.

На рис. 4 представлены химические формулы наиболее активных фармацевтических субстанций для лечения вирусного конъюнктивита. Как видно из рис. 4, свойства субстанций отличаются, так как они принадлежат к разным классам химических веществ, обладают различной растворимостью. Так, ацикловир растворим в воде при 37°C, а интерферон только при температуре менее 37°C, идоксуридин же растворяется при температуре выше 20°C [7].

Фармакологическое действие данных лекарственных субстанций так же вариативно. Ацикловир является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов, нарушает структуру вирусной ДНК без повреждения клеток хозяина путем взаимодействия с ДНК-полимеразой.

Идоксуридин блокирует изменение нормального синтеза ДНК и блокирует встраивание тимидина в вирусную ДНК, в результате чего ДНК вируса становится дефектной и неспособной инфицировать и разрушать ткань, вирус же не сможет размножаться.



Рис. 2. Ассортимент действующих веществ для лечения вирусных конъюнктивитов

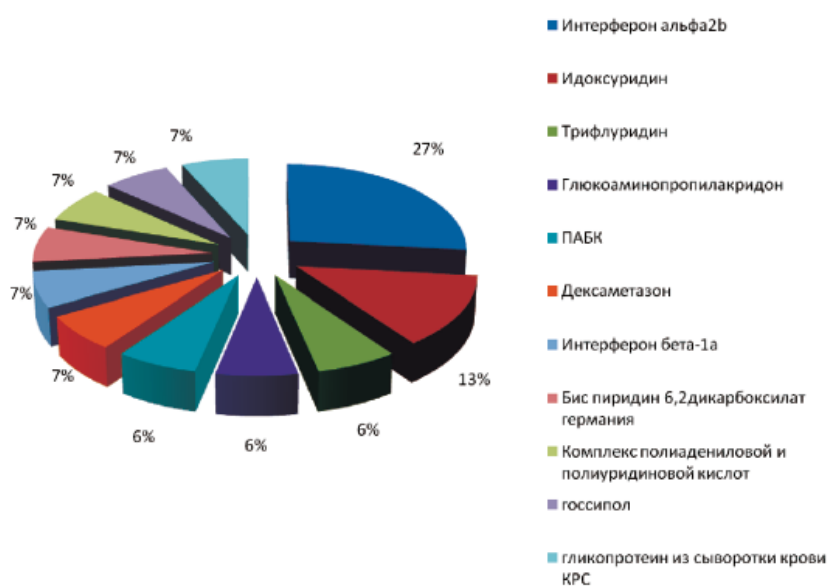


Рис. 3. Распространение действующих веществ, используемых для лечения вирусных конъюнктивитов в глазных каплях

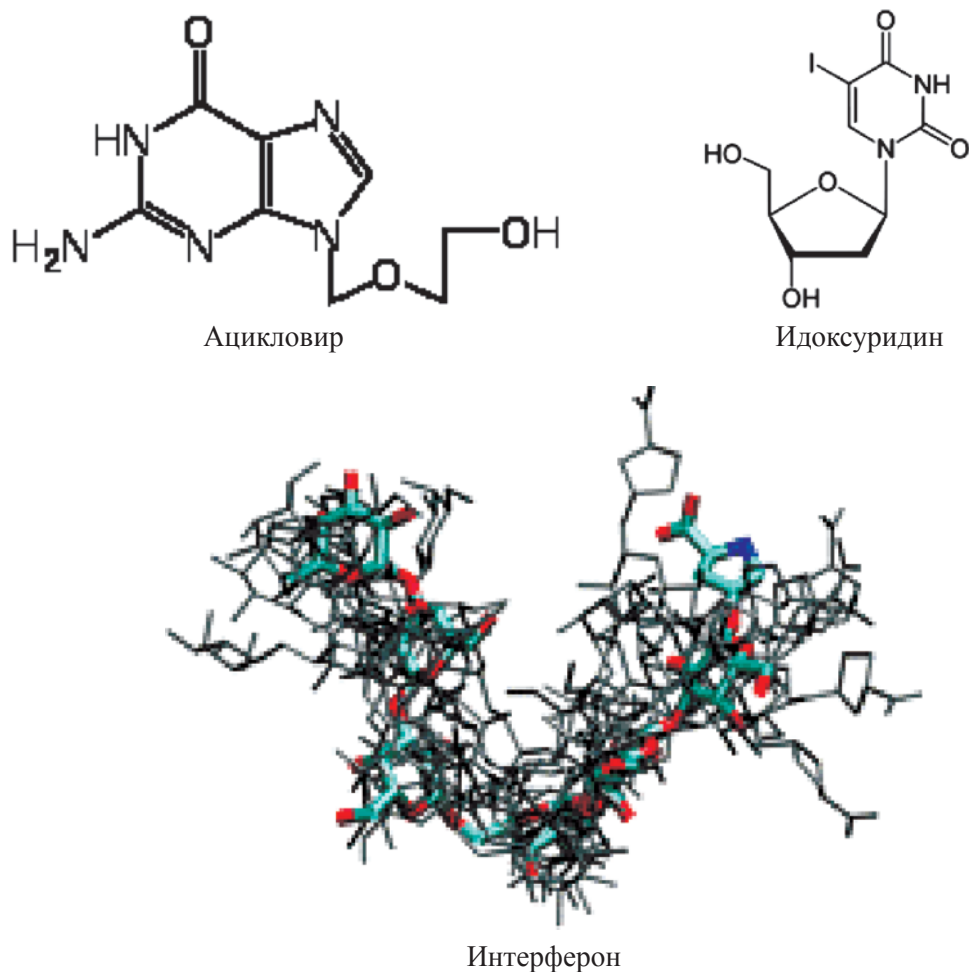


Рис. 4. Химическое строение наиболее активных субстанций для лечения вирусного конъюнктивита

Интерферон действует на мембранные рецепторы и индуцирует синтез РНК, мешает репродукции и высвобождению вируса, активирует фагоцитоз, стимулирует образование антител и лимфокинов.

В противовирусной терапии офтальмогерпеса на смену идоксуридину, обладающему выраженными раздражающими свойствами и слабой эффективностью при глубоких формах, прочно вошел в практику ацикловир. В отличие от других средств, ацикловир избирательно активируется ферментами, кодируемыми герпес вирусами, такими как тимидинкиназы вируса герпеса или продукт гена UL97 цитомегаловируса. Ацикловир трифосфат, встраиваясь в синтезируемую вирусом ДНК, блокирует размножение вируса. Специфичность и весьма высокая селективность действия также обусловлена преимущественным его накоплением в клетках, пораженных вирусом герпеса. Активность в отношении вируса простого герпеса (тип 1) выше в 10 раз чем у идоксуридина. Высокоактивен в от-

ношении вируса простого герпеса (Herpes simplex) типа 1 и 2; вируса, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай (Varicella zoster); вируса Эпштейна-Барра (виды вирусов указаны в порядке возрастания величины минимальной подавляющей концентрации ацикловира). Таким образом, ацикловир имеет специфический механизм действия, предотвращающий размножение семейства герпесвирусов. Идоксуридин же не обладает действием на цитомегаловирус и умеренно активен на вирус Эпштейна-Барра [8].

Согласно данным Центра по офтальмогерпесу, работающему на базе НИИ глазных болезней РАМН, наилучшим образом отвечают современным требованиям, предъявляемым к лечению активных проявлений герпетической болезни глаз, два химиотерапевтических противовирусных препарата: полудан и ацикловир. Характерно, что оба препарата наряду с выраженным ингибирующим воздействием на вирус простого герпеса обладают ми-

нимальным побочным действием (токсико-аллергические реакции). Это позволяет применять их достаточно длительно не только местно в виде инстилляций и аппликаций, но и системно, что является основной предпосылкой для успешной терапии тяжелых проявлений офтальмогерпеса. Идоксуридин же проигрывает им в том, что не может длительно применяться из-за худшей переносимости и возможного тератогенного эффекта, а также является потенциальным канцерогеном и мутагеном. Но в то же время концентрация действующего вещества, необходимая для наступления терапевтического эффекта, у идоксуридина составляет 0,1%, а у ацикловира, в зависимости от лекарственной формы, от 3 до 5% [10].

Идоксуридин представлен в виде глазных капель Офтан-Иду, производства финляндской компании Сантен, с концентрацией 0,1%, а также выпускается под названиями Керецид, Офтан-IDU, Herplex, Idexur, IDU, Iduridin, Iduviran, IUDR, Keracid, Kerecid, Laevojodin [9].

Ацикловир выпускается во флаконах по 0,25 г порошка (250 мг) в упаковке по 5 флаконов для приготовления инъекций; таблетки по 0,2 г (200 мг) в упаковке по 20 и 100 штук; 3% глазная мазь (30 мг в 1 г) в тубах по 4,5 или 5 г; 5% крем (50 мг в 1 г) в тубах по 5 г [8].

Список литературы

1. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы эпидемиологии и фармакотерапии воспалительных заболеваний глаз // 7-й съезд офтальмологов России. Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 153–154.
2. Заболеваемость в РФ в 2006–2007 гг. / Е.П. Какорина, Л.А. Михайлова, Е.В. Огрызко [и др.]. – М., 2008 – С. 80–81.
3. Сомов, Е.Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. – СПб., 1996. – 48 с.
4. Конъюнктивит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ufaeyeinstitute.ru/group9/page133/> (дата обращения 28.06.2011).
5. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Белгородской области в 2008 году: доклад / под ред. д.м.н., профессора В.И. Евдокимова. – Белгород, 2009.
6. Глазные болезни: учебник / под ред. В.Г. Копаевой. – М.: Медицина, 2002. – С. 180–181.
7. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. – М.: Медицина, 1994. – 224 с.
8. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Режим доступа http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_290.htm/ (дата обращения 28.06.2011).
9. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. – Режим доступа http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_516.htm/ (дата обращения 28.06.2011).
10. Майчук Ю.Ф. Успехи и проблемы фармакотерапии инфекционных и аллергических заболеваний глаз // Рус. офтальмол. журн. – 2000. – №1. – С. 13–17.

Рецензент –

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры технологии лекарств ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 07.11.2011.

УДК 579.64; 579.676; 636.087

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КОРМОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ

¹Ушакова Н.А., ²Некрасов Р.В., ³Правдин В.Г., ³Кравцова Л.З.,
²Бобровская О.И., ¹Павлов Д.С.

¹Институт проблем экологии и эволюции животных им. А.Н. Северцова РАН, Москва,
e-mail: naushakova@gmail.com;

²ГНУ ВИЖ Россельхозакадемии, Дубровицы, e-mail: nek_roman@mail.ru;

³ООО НТЦ БИО, Шебекино, e-mail: ntcbio@mail.ru

Проведен анализ современных представлений о пробиотиках. Основное внимание уделено сорбированным пробиотикам и пробиотикам нового поколения – в виде биопленки на твердом носителе. Имобилизованная форма пробиотического препарата позволяет существенно повысить защиту клеток пробиотика от действия неблагоприятных факторов окружающей среды. Обсуждено использование различных сорбентов: активированных углей, цеолитов, фитосорбентов. Оценены перспективы использования бактерий рода *Bacillus* для создания пробиотических препаратов. Рассмотрены пробиотики кормового назначения как средство более полного раскрытия потенциальных возможностей животных, поддержания их здоровья и получения продукции высокого качества. Показана эффективность таких препаратов при введении их в рацион сельскохозяйственных животных и птицы. Так, испытания препарата нового поколения показали, что его применение повышает сохранность цыплят-бройлеров на 0,7%, увеличивает суточный прирост живой массы тела на 2,6%, увеличивает конверсию корма на 3%. Также на фоне достоверного увеличения интенсивности роста молодняка свиней, при включении в состав комбикорма ферментно-пробиотического препарата, были снижены затраты кормов и энергии на единицу прироста.

Ключевые слова: пробиотик, корма, кормовая добавка

A NEW GENERATION OF PROBIOTIC FODDER ADDITIVES

¹Ushakova N.A., ²Nekrasov R.V., ³Pravdin V.G., ³Kravtsova L.Z.,
²Bobrovskaya O.I., ¹Pavlov D.S.

¹Russian Academy of Sciences A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution RAS, Moscow,
e-mail: naushakova@gmail.com;

²State Scientific Institution All-Russian Institute of Animal Husbandry, Russian Academy
of Agricultural Sciences, Dubrovitsy, e-mail: nek_roman@mail.ru;

³SEC BIO, Shebekino, e-mail: ntcbio@mail.ru

Analysis of modern ideas about probiotic. Focuses on the sorbate probiotic and probiotic new generation – in the form of biofilm on solid media. Immobilisation of probiotic on the solid surface allows to significantly improve the protection of probiotic cells from adverse environmental factors. Discussed the use of different sorbents: activated carbons, zeolites, plant sorbents. Evaluated the prospects for the use of bacteria *Bacillus* for the creation of probiotic. Probiotic feed destination was considered as a means to more fully disclose the potential of animals, their health and obtain high-quality products. Such products shows the effectiveness in the diet of livestock and poultry. The trial of probiotic of new generation showed that it increases safety of broilers by 0,7%, improve daily gain by 2,6% and increases feed conversion by 3%. At inclusion of enzyme-probiotic additive into mixed fodder for growing pigs expenses of feed and energy on daily gain have been lowered.

Keywords: probiotic, forage, fodder additive

Развитие фундаментальных исследований симбиотических взаимодействий организма и его микробиоты получило новое направление в связи с появлением представлений о существовании бактерий в виде биопленок, что определило уточнение роли пробиотиков и особенно – кормового назначения. Кормовые пробиотические препараты находят широкое применение в практике животноводства, позволяют усовершенствовать существующие системы разведения и кормления сельскохозяйственных животных, становятся важным компонентом современного рационального кормления животных [21].

Цель настоящего обзора литературы состоит в рассмотрении данных, касающихся

биологической эффективности нового поколения кормовых пробиотиков, механизмов их действия, а также возможностей использования результатов этих исследований в практике животноводства. Обсуждаются литературные сведения и собственные результаты, позволяющие предложить подходы к увеличению рентабельности животноводческого производства.

Современная концепция пробиотиков

Пробиотики – живые микробные добавки, которые оказывают благоприятное действие на организм человека и животного путем улучшения кишечного микробного баланса [46], стимулируют обменные и иммунные процессы [28]. Это объекты всесто-

ронных научных исследований и важный товар на мировом рынке, объем продаж которых оценивается в миллиарды долларов в год. Широкому кругу потребителей доступны сотни пробиотических продуктов питания и пищевых добавок, а производители кормов для сельскохозяйственных и домашних животных, птицы и рыбы используют пробиотические препараты в составе кормов. Применение пробиотиков связано с решением различных проблем со здоровьем, повышением эффективности пищеварения, стимуляцией роста и развития. Пробиотики перспективны в качестве профилактических средств и сопутствующей терапии, но не являются основным средством для лечения заболеваний. На специальном коллоквиуме Американской Академии Микробиологии в ноябре 2005 г. обсуждались вопросы взаимосвязи между микроорганизмами, иммунитетом и болезнями, доказательные данные в отношении лечебных свойств пробиотиков и возможные перспективы их использования [56]. Установлено, что применение пробиотиков может оказывать противомикробное

действие, иммуномодулирующее воздействие на организм, повышать барьерные функции (физиологические механизмы, защищающие организм от воздействия окружающей среды, препятствующие проникновению в него бактерий, вирусов и вредных веществ), стимулировать моторику и экскреторную функции кишечника.

Введенные с препаратами пробиотические штаммы взаимодействуют с сообществом бактерий кишечника, выделяют метаболиты, влияющие на активность иммунной, гормональной, пищеварительной систем организма-хозяина.

В последнее десятилетие концепция пробиотиков претерпела существенные изменения. Возросло внимание исследователей к структурным компонентам и продуктам метаболизма пробиотических микроорганизмов. Данные изменения связаны с расширением представлений о биологической эффективности пробиотиков и обнаружении того факта, что структурные элементы клеток и их метаболиты в ряде случаев оказываются не менее эффективными [37]. Выделяют 4 поколения пробиотиков [38] (табл. 1).

Таблица 1

Современные поколения пробиотиков

I поколение	Монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий
II поколение	Самозлиминирующие антагонисты, к которым относятся представители рода <i>Bacillus</i> , главным образом, <i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i>
III поколение	Комбинированные препараты, состоящие из нескольких штаммов бактерий (поликомпонентные) или включающие добавки, усиливающие их действие
IV поколение	Иммобилизованные на сорбенте (сорбированные) живые бактерии

В настоящее время на рынке пробиотиков востребованы комбинированные препараты. Входящие в комплексный пробиотик штаммы бактерий объединяются по способности штаммов продуцировать различные ферменты, биологически активные вещества так, чтобы они дополняли друг друга по биологической активности. Кроме того, для получения новых поликомпонентных биологически активных препаратов комбинируют комплексы пробиотиков с пребиотическими веществами.

К прогрессивным формам препаратов нового поколения относятся сорбированные формы пробиотиков. Сорбированные пробиотики содержат бактерии, иммобилизованные на частицах твердого сорбента. За счет химических и электростатических сил взаимодействие таких форм со стенкой кишечника выше. Сорбент ускоряет дезинтоксикацию и репаративный процесс. Наиболее часто используемые природные сорбенты – угли, цеолиты и кремнеземы. Они обладают относительно хорошей сорб-

ционной и ионообменной способностью, имеют сильно развитый поверхностный каркас, с порами разного диаметра, способными взаимодействовать с различными веществами и клетками пробиотика. Биологическая активность таких препаратов связана с тем, что микробная масса живых пробиотических бактерий иммобилизована на сорбенте, благодаря чему они лучше выживают и быстрее заселяют кишечник [15, 36]. Иммобилизованная форма пробиотического препарата позволяет существенно повысить защиту бифидо- и лактобактерий при прохождении через желудок, где обычные препараты, содержащие лиофильно высушенные клетки пробиотиков, теряют более 90% активности. Композиции цеолиты + пробиотик обладают выраженными иммунокорректирующими свойствами [12], нормализуют микробиоценоз желудочно-кишечного тракта, повышают неспецифическую резистентность организма, стимулируют функциональную деятельность пищеварительной системы, обладают, как

правило, детоксикационными свойствами. Биологическая эффективность сорбированных пробиотиков позволяет применять уменьшенные дозы бактерий. В частности, одна доза Бифидумбактерин форте (пробиотик, сорбированный на косточковом активированном угле) содержит не менее 10^7 КОЕ/г бифидобактерий (количество колониеобразующих клеток бактерий (КОЕ) – указано в инструкции по применению), что сравнимо с содержанием бактерий в кисломолочных продуктах, и на два порядка меньше дозы, рекомендованной для обычных пробиотиков. Адсорбированные на нейтральном фито-носителе клетки пробиотических микроорганизмов содержатся в препаратах кормового назначения Целлобактерин и Целлобактерин-Г [13, 29], доза ввода которых в корма составляет 1 кг на тонну комбикорма. Учитывая, что в 1 т комбикорма с Целлобактерином Т содержится 10^4 КОЕ пробиотика [22], это составляет 10^7 КОЕ на 1 кг препарата.

В качестве сорбента эффективно использование пребиотиков. Пребиотики – это класс препаратов для регуляции кишечной микрофлоры, который приобретает все большую популярность. Пребиотики – субстраты, стимулирующие естественную микрофлору, не перевариваются и не всасываются в желудке и тонком отделе кишечника. Попадая в толстый отдел кишечника, пребиотики используются в качестве питательной среды для нормальной микрофлоры [41, 43, 51]. У млекопитающих в первые дни после рождения основным пребиотическим субстратом является лактулоза, входящая в состав молока. С переходом на смешанное кормление субстратом, способствующим росту нормальной микрофлоры, становятся структурные элементы растительных тканей, различные полисахариды (пектины, инулин и др.). Для разных видов животных предложен пробиотический препарат Зоонорм, который состоит из лиофилизированной микробной массы живых бактерий *Bifidobacterium bifidum* в виде микроколоний, сорбированных на частицах активированного угля и лактулозы [31].

Научное обоснование конструирования пробиотических препаратов основано на анализе взаимоотношений макро- и микроорганизма. В настоящее время активно развивается представление о кишечной микрофлоре как о самостоятельном «органе», который в виде биопленки покрывает стенку кишечника [5, 19, 26, 27, 42, 44]. Сложившаяся в ходе развития организма биопленка – прочная система, препятствующая внедрению чужеродных штаммов. Коллективный иммунитет био-

пленки кишечника не позволяет в полной мере осуществлять коррекцию дисбактериозов с помощью препаратов живых культур пробиотиков – бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий, поскольку промышленные штаммы микроорганизмов вследствие биологической несовместимости не могут войти компонентом в биопленку, и пополняют пул транзиторных бактерий. Тем не менее, пробиотические препараты применять следует. В содержимом кишечника присутствуют различные симбионты и паразиты – транзиторные бактерии, простейшие, гельминты, роль которых в нормальном функционировании животного организма нельзя недооценивать. Введенные с препаратами пробиотические штаммы, выделяя биологически активные метаболиты, сигнальные вещества, антибиотики, бактериоцины, вступают во взаимодействие с кишечной микрофлорой и оказывают воздействие на функционирование различных физиологических систем организма-хозяина.

Пробиотические препараты кормового назначения

Современная интенсивная индустрия животноводства, птицеводства и рыбоводства основывается на использовании в качестве обязательных компонентов комбикормов различных биологически активных стимуляторов обмена веществ, пищеварения, иммунитета животных. Для повышения перевариваемости и усвояемости кормов, стимуляции роста и развития животных, повышения неспецифического иммунитета применяются ферментные, пробиотические, пребиотические и комбинированные ферментно-пробиотические препараты, а также комплексные пробиотические препараты, обогащенные фитоконпонентами [8–11, 18, 25, 30, 39, 40, 47, 52, 53, 57]. Пробиотики положительно влияют на организм хозяина, способствуют восстановлению пищеварения, биологического статуса, иммунного ответа, повышают эффективность вакцинаций. Применение пробиотиков существенно уменьшает расходы на лечение заболеваний у животных, повышает продуктивность последних и улучшает качество продукции.

Аспекты использования пробиотиков затрагивают широкий круг проблем, связанных с коррекцией кишечного биоценоза, иммунной, гормональной и ферментной систем молодняка и взрослых животных. Кроме того, использование пробиотиков имеет актуальное значение не только для животноводства, но и для здравоохранения в целях: снижения риска заболеваемости людей

и повышения экологической безопасности сельскохозяйственной продукции.

Несмотря на тот факт, что полезные свойства нормальной кишечной микрофлоры известны уже более 100 лет, учение о пробиотиках только развивается, и история его становления охватывает не более чем 25-летний период, когда стало известно, что нормальная кишечная микрофлора участвует в поддержании колонизационной резистентности слизистой кишечника и играет немаловажную роль в предупреждении заболеваний человека и животных. Неинфекционные желудочно-кишечные заболевания молодняка животных и птицы распространены повсеместно, развиваются с первых часов жизни животного, сопровождаются тяжелыми токсическими явлениями, характеризуются высокой смертностью, нанося значительный экономический ущерб. Проблема профилактики и лечения желудочно-кишечной патологии у животных и птицы, возбудителями которых являются условно-патогенные кишечные микроорганизмы, имеет не только экономическое, но и социальное значение. Экономические убытки от сальмонеллеза в США оцениваются в 2 млрд долларов, в Канаде 300 млн долларов. В странах СНГ за последние 15 лет заболеваемость людей и птицы сальмонеллезом возросла в 7 раз, при этом этиологическое значение *S. enteridis* в заболевании людей возросло на 30 %, у животных и птицы на 75 %, а индикация возбудителя в продуктах питания увеличилась на 50 % [14]. Предотвратить развитие многих патологий у животных позволяет использование кормов, обогащенных биологически активными кормовыми пробиотическими добавками.

Развитие интенсивных форм животноводства, птицеводства, рыбоводства и последовательное повышение их эффективности требуют решения как технических проблем, так и вопросов кормления и использования полноценных и экономически выгодных кормов для всех видов разводимых животных. Важнейшей задачей является создание и применение в практике таких кормовых смесей, которые бы максимально усваивались организмом для обеспечения его жизненных функций и обладали профилактическими свойствами [3]. Пробиотики считаются эффективным элементом технологии производства безопасной продукции животноводства и птицеводства [16].

Пробиотики кормового назначения рассматриваются ведущими специалистами как «...часть рационального потенциала животных, поддержания их здоровья и по-

лучения продукции высокого качества, безопасной как в бактериальном, так и в химическом отношении» [21].

Получение пробиотических препаратов в виде биопленки – новое направление биотехнологии

В настоящее время существует широкий спектр пробиотических препаратов, предназначенных для коррекции кишечного биоценоза, повышения неспецифического иммунитета молодняка, стимуляции откорма, молочной продуктивности, яйценоскости. В Российской Федерации на 2006 год зарегистрировано около 80 наименований отечественных и импортных пробиотических препаратов [21]. Предлагаемые на рынке пробиотические препараты различаются не только по стоимости, но и по составу, качеству, способам и дозам применения.

Определяющим фактором эффективности пробиотиков во многом являются технологии получения этих препаратов. Современный подход к разработке пробиотических препаратов подразумевает, во-первых, применение различных видов микроорганизмов в определенных сочетаниях, во-вторых, выпуск их в форме, допускающей длительное хранение при обычной температуре, и в-третьих, не теряющих своих свойств при внесении их в процессе производства комбикормов и кормовых добавок. Клинико-экспериментальные исследования показали, что под действием желудочного сока и желчи пробиотики теряют почти 90 % своей активности к моменту попадания в кишечник. Разрабатываются различные способы повышения выживаемости бактерий, например, за счет их иммобилизации на пористых микроносителях, включения в состав препарата компонентов питательной среды. Однако даже в случае научного обоснования пробиотических препаратов, далеко не все из них оказываются эффективными на практике [35].

Поиск микроорганизмов, которые можно использовать в качестве пробиотиков, представляет собой основу для разработки пробиотических препаратов. Препараты с использованием лактобацилл и бифидобактерий хорошо известны положительным влиянием в поддержании микробного баланса кишечника [49, 50]. В последние годы установлено, что не менее важны в микробиоценозе желудочно-кишечного тракта животных и некоторые транзиторные бактерии, например, рода *Bacillus*, которые применяются во многих кормовых пробиотических препаратах, реально оказывая положительное влияние на здоровье и продуктивность животного [1, 2, 7, 23].

Оценивая перспективы использования бактерий рода *Bacillus* для создания биопрепаратов, можно отметить следующие их преимущества перед другими представителями экзогенной микрофлоры: безвредность подавляющего большинства представителей рода для макроорганизма даже в высоких концентрациях; способность повышать неспецифическую резистентность организма хозяина; антагонистическую активность к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; высокую ферментативную активность; устойчивость к литическим ферментам и обусловленную этим высокую жизнеспособность на протяжении всего желудочно-кишечного тракта; технологичность в производстве; стабильность при хранении; экологическую безопасность. При обсуждении вопросов биологической активности бацилл можно отметить их способность выделять в культуральную жидкость сигнальные молекулы, иммуноактивные протеины [55] и биологически активные пептиды, в число которых входят не только пептидные антибиотики, но и гормоноподобные вещества. В экстрактах клеток и культуральной жидкости *Bacillus subtilis* показано присутствие соматостатин-подобных пептидов [34]. Ранее было обнаружено, что некоторые синтетические аналоги гормона соматостатина выступают опосредованными антагонистами по отношению к этому гормону, поскольку вызывают аутоиммунную нейтрализацию эндогенного соматостатина, в результате чего снижается его ингибирующее действие на гормон роста, инсулин и гастрин, и появляется ростостимулирующий эффект [45, 53]. Исследования показали, что пробиотические добавки на основе спорообразующих бактерий существенно улучшают переваримость корма у свиней. Результаты опытов подтверждают, что поросята, имеющие микробиоту, сбалансированную в результате применения термически стабильных пробиотиков, имеют лучшую конверсию корма и более высокие приросты живой массы [7].

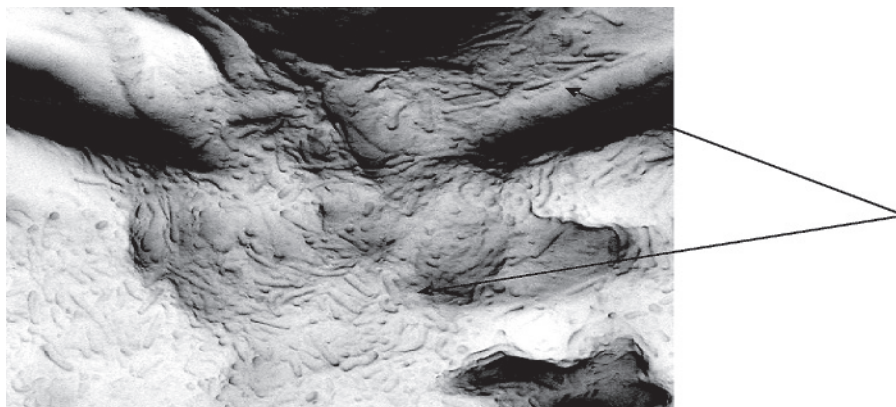
Особенности физиологии и рационов сельскохозяйственных животных учтены в рецептуре биологически активного пробиотического препарата Ферм-КМ. Технология получения препарата включает неполное сбраживание свекловичного жома пробиотической ассоциацией; конечный продукт состоит из биомассы пробиотиков, продуктов их метаболизма, продуктов биотрансформации фитосубстрата и фитокомпонентов. В состав бактериальной композиции препарата Ферм-КМ включены живые клетки трех штаммов *Bacillus*

subtillis, *Bacillus licheniformis*, а также комплекс молочнокислых бактерий. Оптимальной является композиция депонированных в ВКПМ штаммов: *Bacillus subtilis* В-8130, *Bacillus subtilis* 188, *Bacillus subtilis* 44-р, *Bacillus licheniformis* МС-12, демонстрирующих пробиотический эффект в сочетании с эндогликаназной, протеолитической, и амилазной активностями. В препарате содержится набор важнейших ферментов: целлюлаза, эндогликаза, амилаза, комплекс протеаз, липаза, органические кислоты, биологически активные вещества, витамины и аминокислоты, иммуноактивные пептиды – продукты метаболизма пробиотиков. В препарат входят фиточастицы, являющиеся клетчатковым микросорбентом, пребиотики – пектины свеклы [33]. Ферм-КМ – это уникальный препарат, содержащий не только комплекс специально подобранных микроорганизмов, но также биотрансформированный фитосорбент и продукты твердофазного сбраживания растительного субстрата (в том числе, иммуноактивные пептиды [34], стимулирующие неспецифический иммунитет и процессы пищеварения). Пробиотические бактерии отличаются повышенной жизнеспособностью и устойчивостью к неблагоприятным условиям окружающей среды, поскольку находятся в виде биопленки на носителе (рисунок).

Как уже отмечено выше, биологическая эффективность пробиотических препаратов определяется не только свойствами используемых штаммов микроорганизмов, но также технологией их получения. Новое перспективное направление, используемое в технологии производства препарата Ферм-КМ – получение биологически активной кормовой добавки, содержащей биопленку пробиотических бактерий на поверхности фитосубстрата, что позволяет микроорганизмам сохранять жизнеспособность при высушивании, при гранулировании комбикормов и выживать при комбинировании с некоторыми кормовыми антибиотиками. Исследования показали, что в биопленке по-иному, в сравнении с чистыми культурами бактерий, происходят их физиологические процессы, в том числе продукция метаболитов и биологически активных веществ [4, 19]. Особое значение имеют сигнальные вещества, обеспечивающие взаимодействие клеток в биопленке. По-видимому, такие вещества могут служить аналогами регуляторных молекул животного организма. Можно предположить, что соматостатин-подобный пептид, обнаруженный при развитии некоторых штаммов *Bacillus subtilis*, является фактором межклеточной коммуникации. Известно,

что грамположительные бактерии осуществляют коммуникации, используя олигопептидные сигнальные молекулы [6]. Согласно симбиогенетической теории происхождения эукариот многие сигнальные молекулы, общие для бактерий и эукариот, у первых выполняли синэкологические функции (обеспечение взаимодействия клетки с другими членами прокариотного сообщества), а у вторых стали обеспечивать согласованную

работу клеток многоклеточного организма [17]. Поэтому препараты, основанные на твердофазных процессах и получении биопленки пробиотиков, отличаются от препаратов-аналогов наличием сигнальных веществ бактериального происхождения, влияющих на гомеостаз многоклеточных организмов-хозяев. Получение пробиотических препаратов в виде биопленки – новое направление биотехнологии.



*Сброженный свеколовичный жом с биопленкой бактерий *B. subtilis* B-8130. Вегетативные клетки бациллы на фитоносителе отмечены стрелками. Сканирующая электронная микроскопия, 10000×*

Препарат разработан специалистами ООО «НТЦ БИО» совместно с Институтом проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН [32]. ДБА Ферм-КМ позволяет на 50–70% уменьшить применение распространенных импортных ферментных препаратов и антибиотиков, применяемых для лечения заболеваний ЖКТ. Ферм КМ отличается невысокой стоимостью и полностью ориентирован на зерновую специфику российских комбикормов. Препарат обеспечивает высокоэффективное использование имеющихся кормов, увеличивает конверсию корма, прирост живой массы, значительно улучшает переваривание животными, птицей и рыбами некрахмалистых полисахаридов из различных видов зерна, повышает резистентность организма к неблагоприятным факторам [20, 24]. Испытания препарата в ПФ «Приосколье» показали, что применение Ферм-КМ повышает сохранность цыплят-бройлеров на 0,7%, увеличивает суточный привес живой массы тела на 2,6%, увеличивает конверсию корма на 3%. Влияние Ферм-КМ на яйценоскость продемонстрировано в птицекомплексе ЗАО «Реал-Инвест»; при этом отмечено, что одним из главных критериев улучшения производственных показателей было не только увеличение общего количества товарного яйца (табл. 2), но и его качество. Количество некондиционного яйца сократилось с 3500 до 430 штук в день. Куры-несушки стали вести себя более спокой-

но и почти не реагировали на присутствие людей (более 3-х человек). Патологоанатомическое вскрытие показало, что уже после 14 дней приема препарата с кормом полностью отсутствовали признаки катарального и геморрагического воспаления тонкого отдела кишечника, в 3 раза сократилось выпадение яйцеводов кур, сами яйцеводы были чистого белого цвета, что свидетельствует о положительном действии препарата Ферм-КМ на продуктивность птицы. Опыт проведен на 73000 несушек кросса Хайсекс коричневый в возрасте на старте – 329 дней (т.е. вторая фаза продуктивности).

Проведенная в условиях физиологического двора ГНУ ВИЖа и ООО «Вёрдазернопродукт» Рязанской области на дорастиваемых поросятах-аналогах серия лабораторных и научно-хозяйственных опытов выявила перспективность применения Ферм-КМ в практике кормления свиней. Для определения приростов живой массы (абсолютного, среднесуточного) проводили ежедекадное индивидуальное взвешивание животных. Полученные в опыте материалы были обработаны биометрически с использованием t-критерия Стьюдента. Некоторые результаты представлены в табл. 3. Выявлено, что на фоне достоверного увеличения интенсивности роста поросят, выращиваемых с 36- до 75-дневного возраста, при включении в состав комбикорма ферментно-пробиотического препарата Ферм-КМ, были снижены

затраты кормов и энергии на единицу прироста (на 4,9 % по сравнению с контролем). Включение в комбикорма Ферм-КМ обеспечило благоприятные кормовые условия

для получения более высоких показателей продуктивности поросят за счет улучшения конверсии питательных веществ корма в прирост живой массы.

Таблица 2

Производственные показатели в опыте с Ферм-КМ в рационе кур-несушек

Показатель	Контроль	Опыт						«+», «-» к контролю (Октябрь 2010 г.)
	Октябрь 2010 г.	Ноябрь 2010 г.	Декабрь 2010 г.	Январь 2011 г.	Февраль 2011 г.	Март 2011 г.	Апрель 2011 г.	
Продуктивность (яйценоскость), %	56,0	82	79	79	78	77	77	+21
Расход корма, г/гол	124	117	114	115	114	116	116	-8
Сохранность, % за месяц	3,3	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-2,7
Однородность стада, %	72	74	76	76	76	77	78	+6

Таблица 3

Динамика роста подопытных поросят ($M \pm m$, $n = 75$)

Показатель	Группа	
	контрольная	опытная
	-	Ферм-КМ
Дни опыта	39	39
Сохранность поголовья, %	94,7	96,0
Живая масса в начале опыта, кг	$9,4 \pm 0,07$	$9,4 \pm 0,10$
Живая масса в конце опыта, кг	$26,1 \pm 0,24$	$27,5 \pm 0,31^*$
Общий прирост живой массы, кг	$16,7 \pm 0,26$	$18,1 \pm 0,31^*$
Среднесуточный прирост, г	$428,2 \pm 6,77$	$464,1 \pm 8,01^*$
То же в % к контролю	100,0	108,4
Затраты комбикорма на 1 кг прироста, кг	1,63	1,55
То же в % к контролю	100,0	94,9

Достоверно при: * – $p \leq 0,05$.

Выводы

Новое поколение кормовых пробиотических препаратов в виде биопленки на фито-носителе отличается высокой биологической активностью и перспективно для применения в рационах животных. Затраты, связанные с приобретением препаратов и их использованием, окупаются дополнительным приростом живой массы, лучшей сохранностью поголовья, лучшей конверсией корма, получением экологически чистой продукции животноводства.

При финансовой поддержке Минобрнауки РФ, ГК № 16.М04.11.0012.

Список литературы

1. Пробиотики на основе спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus* / Л.Ф. Бакулина, Н.Г. Перминова, И.В. Тимофеев, А.Ф. Полушкина, Н.И. Печоркина // Биотехнология. – 2001. – № 2. – С. 48–56.

2. Башкиров О.Г. «Биоплюс 2Б» в современном высокоэффективном птицеводстве // Био. – 2002. – №11. – С. 6–8.

4. Богатырев, И.Н. Использование биопрепаратов в кормлении животных для получения экологически чистого сырья // Современное комбикормовое производство и перспективы его развития. – М.: МПА, 2003. – С. 84–88.

5. Верховцева Н.В., Осипов Г.А. Свойства и трофические связи основных групп микроорганизмов отделов кишечника и фекалий по данным измерений микробных маркеров методом ГХ-МС // Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы: сб. материалов Международной конференции. – М., 2004. – С. 20–64.

6. Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий // Журн. микробиол. – 2003. – Т. 5. – С. 86–93.

7. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, №10. – С. 32–39.

8. Грязнева Т.Н. Применение пробиотика Биод-5 в рационах кормления поросят-отъемышей // Зоотехния. – 2005. – № 8. – С. 15.

9. Данилевская Н.В., Сидоров М.А., Субботин В.В. Пробиотики в ветеринарии // Ветеринария. – 2002. – №11.

10. Фармакостимуляция продуктивности дойных коров пробиотическим препаратом Лактобифадол / Н.В. Данилевская, В.В. Субботин, О.А. Вашурин, Ю.В. Пятыхева // Ветеринария. – 2003. – № 2.

11. Пробиотик лактоамиловарин стимулирует рост цыплят / И. Егоров, П. Паньков, Б. Розанов и др. // Птицеводство. – 2004. – № 8. – С. 32–33.
12. Эффективность пробиотика терацид С / И. Егоров, Ш. Имангулов, К. Харламов и др. // Птицеводство. – 2007. – № 6. – С. 56.
13. Канбеков Р.Г. Влияние цеолитов, биотрина, пробиотика «Лактобифид» на микробиоз, естественную резистентность, минеральный обмен и продуктивные свойства поросят: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2003. – 21 с.
14. Кислюк С.М., Новикова Н.И., Лаптев Г.Ю. Целлобактерин-многофункциональная кормовая добавка // Свиноводство. – 2004. – №3. – С. 34.
15. Клименко В.В. Применение пробиотиков в ветеринарии // Биотехнология, экология, медицина: материалы III-IV Международных научных семинаров 2001–2002 гг.; под ред. А.Ф.Труфанова. – М.-Киров: ЭКСПРЕСС, 2002. – С. 32–34.
16. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов и др. // Микробиология. – 2000. – № 3. – С. 86–91.
17. Пробиотики, как элемент технологии производства безопасной продукции животноводства и птицеводства / Л.З. Кравцова, Л.С. Несиневич, Т.В. Олива и др. // Актуальные проблемы сельскохозяйственной биотехнологии: материалы науч.-практ. конф. – Воронеж, 2004. – С. 19–20.
18. Марков А.В. Проблема происхождения эукариот // Палеонтологический журнал. – 2005. – Т.2. – С. 3–12.
19. Пробиотики и микронутриенты при интенсивном выращивании цыплят кросса Смена / Г.А. Ноздрин, А.Б. Иванова, А.И. Шевченко, С.А. Шевченко // Новосибирск: НГАУ. – 2009. – 207 с.
20. Осипов Г. Невидимый орган – микрофлора человека: <http://www.rusmedserv.com> (дата обращения: 05.08.2011).
21. Использование биологически активных кормовых добавок для повышения питательных свойств комбикормов и увеличения норм ввода в комбикорма шротов и жмыхов / Д.С. Павлов, И.А. Егоров, Р.В. Некрасов, К.С. Лактионов, Л.З. Кравцова, В.Г. Правдин, Н.А. Ушакова // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. – №1. – С. 89–92.
22. Панин А.Н., Малик Н.И. Пробиотики – неотъемлемый компонент рационального кормления животных // Ветеринария. – 2006. – №7. – С. 19–22.
23. Первова А.М. Целлобактерин в комбикормах для цыплят-бройлеров: дис. ... канд. сельскохозяйственных наук. – Сергиев Посад, 2008. – 154 с.
24. Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2–3 (32–33) – С. 20–41.
25. Правдин В., Ушакова Н., Пономарев С. Льяной жмых для карповых и осетровых рыб // Комбикорма. – 2009. – №8. – С. 58–60.
26. Прокуратова А. Пробиотики в кормах для животных // Молоко & Корма. Менеджмент. – 2007. – № 3(16).
27. Образование биопленок – пример «социального» поведения бактерий / Ю.М. Романова, Т.А. Смирнова, А.Л. Андреев, Т.С. Ильина, Л.В. Диденко, А.Л. Гинцбург // Микробиология. – 2006. – Т. 75, № 4. – С. 556–561.
28. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок / Т.А. Смирнова, Л.В. Диденко, Р.Р.Азизбекян, Ю.М. Романова // Микробиология. – 2010. – Т. 79, № 4. – С. 435–446.
29. Пробиотики. Достижения и перспективы использования в животноводстве / Б.В. Тараканов, Т.А. Николичева, В.В. Алешин и др. // Прошлое, настоящее и будущее зоотехнической науки: Тр. ВИЖа. – 2004. – Т.3. – Вып. 62. – С. 69–73.
30. Биопрепараты в сельском хозяйстве. Методология и практика применения микроорганизмов в растениеводстве и кормопроизводстве / И.А. Тихонович, А.П. Кожемяков, В.К. Чеботарь и др. – М. Россельхозакадемия, 2005. – 154 с.
31. Ткачева И.В., Тищенко Н.Н. Применение пробиотических препаратов «Субтилис» и «СУБ-Про» в комбикормах для осетровых // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 1.(28). – С. 122–124.
32. Эффективность применения пробиотических препаратов «Зоонорм» и «Бифидум-СХЖ» на Можайском ПЭРЗ / Е.С. Трифонова, Л.И. Бычкова, Л.Н. Юхименко, В.Д. Болотов // Проблемы иммунологии, патологии и охраны здоровья рыб: расширенные материалы Всерос. научно-практ. конф. – М., 2004. – С. 528–534.
33. Способ получения биологически активной кормовой добавки из растительного сырья: патент РФ №2202224, 20.04.2003 / Ушакова Н.А., Наумова Е.И., Павлов Д.С., Чернуха Б.А.
34. Анаэробная твердофазная ферментация растительных субстратов с использованием *Bacillus subtilis* / Н.А. Ушакова, Е.С. Бродский, А.А. Козлова, А.В. Нифатов // Прикладная биохимия и микробиология. – 2009. – Т. 45, № 1. – С. 70–77.
35. Выделение соматостатин-подобного пептида клетками *Bacillus subtilis* B-8130, кишечного симбионта дикой птицы *Tetrao urogallus*, и влияние бациллы на животный организм / Н.А. Ушакова, В.В. Вознесенская, А.А. Козлова, А.В. Нифатов, В.А. Самойленко, Р.В. Некрасов, И.А. Егоров, Д.С. Павлов // Доклады АН. – 2010. – Т. 434, № 2. – С. 282–285.
36. Ушкалова Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 16–23.
37. Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Функциональное питание и пробиотики: микробиологические аспекты. – М.: Агар, 1997. – 24 с.
38. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. – М.: Дели принт, 2008. – 320 с.
39. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. – М. Медицина, 2001. – 304 с.
40. Юхименко Л.Я., Койдан Г.С., Бычкова Л.Я. Перспективы использования субалина для коррекции микрофлоры кишечника и профилактики БГС // Проблемы охраны здоровья рыб в аквакультуре: тез. докл. науч. практ. конф. – М.: МИК, 2000. – С. 133–136.
41. Anadyn A., Martinez-Larranaga M.R., Aranzazu-Martinez M. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and Safety Assessment. Regulatory Toxicology // Pharmacology. – 2006. – Vol. 45. – P. 91–95.
42. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin.Nutr. – 1999. – Vol. 69, №5. – P. 1052–1057.
43. Microbial biofilms / J.W. Costerton, Z. Lewandowski, D.E. Caldwell, D. R. Korber, and H. M. Lappin-Scott. Annu. // Rev. Microbiol. – 1995. – Vol. 49. – P. 711–745.
44. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Englyst H.N. Prebiotics digestion and fermentation // Am. J. Clin.Nutr. – 2001. – 73(suppl.) – P. 415–420.
45. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – Dec. 2000. – Vol. 64, №4. – P. 847–867.
46. Somatostatin antagonist analog increases GH, insulin, and glucagon release in the rat / J.L. Fries, W.A. Murphy, J. Sueiras-Diaz, D.H. Coy // Peptides. – 1982. – Vol. 3, № 5. – P. 811–814.
47. Fuller Ray (Ed.) Probiotics. The scientific basis. Chapman & Hall. – London. N.Y. Tokyo, 1992. – 397 p.
48. Ja Kyeom Seo, Seon-Woo Kim1, Myung Hoo Kim, Santi D. Upadhaya, Dong Keun Kam2 and Jong K. Ha Direct-

fed Microbials for Ruminant Animals Asian-Aust // J. Anim. Sci. – 2010. – Vol. 23, №12. – P. 1657–1667.

49. Bacillus subtilis contains multiple forms of somatostatin-like material / D. Leroith, W. Pickens, A.I. Vinik, J. Shiloach // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1985. – Vol. 127, Iss. 3. – P. 713–771.

50. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system // Curr. Issues Intest. Microbiol. – 2001. – Vol. 2, №1. – P. 27–42.

51. Reid G. Probiotics for urogenital health // Nutr. Clin. Care. – 2002. – Vol. 5, №1. – P. 3–8.

52. Roberfroid M.B. Prebiotics: preferential substrates for specific germs? // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – 73(suppl). – P. 406–409.

53. Simon O., Jadamus A., Vahjen W. Probiotic feed additives – effectiveness and expected modes of action // Journal of Animal and Feed Sciences. – 2001. – Vol. 10. – P. 51–67.

54. Effects of feeding antibioticfree creep feed supplemented with oligofructose, probiotics or synbiotics to suckling piglets increases the preweaning weight gain and composition of intestinal microbiota / S.B. Shim, M.W.A. Verstegen, I.H. Kim, O.S. Kwon, J.M.A.J. Verdonk // Archives of Animal Nutrition. – 2005. – Vol. 59. – P. 419–427.

55. Spencer G.S., Hallett K.G. Somatostatin antagonist analogue stimulates growth in rats. // Life Sci. – 1985. – Vol. 37, № 1. – P. 27–30.

56. Stephenson S.J., Perego M. Interaction surface of the Spo0A response regulator with the Spo0E phosphatase // Molecular Microbiology. – 2002. – Vol. 44, №6. – P. 1455–1467.

57. Walker R., Buckley M. Probiotic microbes: the scientific basis // A report from the American Academy of Microbiology. – 2006. – 22 p. Сайт Антибиотики и антимикробная терапия <http://www.antibiotic.ru>.

58. Wallace R.J., Newbold C.J. Probiotic for ruminants // In: Fuller R. (ed.): Probiotics – the Scientific Basis. Chapman and Hall, London. UK. – 1992. – P. 317–353.

Рецензенты:

Нетрусов А.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Биологического факультета МГУ им. В.М. Ломоносова, г. Москва;

Пономарев С.В., д.б.н., профессор, зав. кафедрой «Аквакультура и водные биоресурсы» ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 02.11.2011.

УДК: 616.233-072.1-089.5:615.816

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ БРОНХОСКОПИИ**Штейнер М.Л.***ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития, Самара, e-mail: <http://www.samsmu.ru>*

В статье приводятся различные варианты респираторной поддержки при ригидной бронхоскопии и фибробронхоскопии. Оцениваются возможности искусственной вентиляции лёгких, включая высокочастотную и неинвазивную вентиляцию, а также варианты респираторной поддержки на основе самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью, и более редкие варианты респираторной поддержки: частичная жидкостная вентиляция лёгких перфторуглеродами, экстракорпоральная мембранная оксигенация. Наиболее эффективной и технически доступной является группа методик, базирующихся на самостоятельном дыхании кислородно-воздушной смесью. Наиболее высокий потенциал в этой группе по доставке кислорода имеет бронхологический вариант невозвратной масочной системы

Ключевые слова: респираторная поддержка, искусственная вентиляция лёгких, самостоятельное дыхание кислородно-воздушной смесью, ригидная бронхоскопия, фибробронхоскопия

RESPIRATORY PROTECTION DURING BRONCHOSCOPY**Shteiner M.L.***Samara State Medical University, Samara, e-mail: <http://www.samsmu.ru>*

The paper presents various options for respiratory protection in rigid bronchoscopy and fiberoptic bronchoscopy. The possibility of artificial lung ventilation, including high frequency and non-invasive ventilation, as well as options for respiratory protection on the basis of spontaneous breathing oxygen-air mixture are evaluated. More rare variants of respiratory support, such as partial liquid ventilation with perfluorocarbon, extracorporeal membrane oxygenation were reviewed. The most effective and technically available is a group of techniques based on spontaneous breathing oxygen-air mixture. In this group the bronchoscopy variant of irrecoverable mask system has the highest potential for the delivery of oxygen

Keywords: respiratory protection, artificial lung ventilation, spontaneous breathing oxygen-air mixture, rigid bronchoscopy, fiberoptic bronchoscopy

При лечении любых неотложных состояний, связанных с гипоксией, первое, что требуется сделать еще до определения ее причины – обеспечить форсированную респираторную протекцию. Это один из важных этапов терапии острых нарушений кардиореспираторных функций [18, 23].

Исторически первым вариантом респираторной протекции, существующим с эпохи ригидной бронхоскопии, явилась **искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ)** – самый радикальный вариант воздействия на дыхательную систему, который обеспечивает полное замещение работы дыхательного центра и дыхательной мускулатуры [15, 16, 21].

Классическая вентиляция лёгких по Фриделю–Лукомскому во время проведения бронхоскопии выполнялась по полукрытому контуру: вдох осуществлялся из кислородного баллона с помощью мешка наркозного аппарата, а выдыхаемый газ полностью выходил в атмосферу через клапан в дыхательном штуцере эндоскопа. При этом разгерметизация проксимального конца бронхоскопа при введении в него инструментов делала невозможным продолжение вентиляции лёгких, и все дополнительные эндобронхиальные манипуляции осуществлялись на фоне апное [25, 62].

Сохранять постоянную вентиляцию лёгких позволила разработанная позднее **инжекционная ИВЛ**, позволяющая бронхологу проводить довольно длительные манипуляции в трахеобронхиальной системе в условиях негерметичного дыхательного контура у больных с выраженной обструкцией бронхов, при тяжёлых нарушениях газообмена, инородных телах дыхательных путей и других состояниях. При этом струя кислорода, подаваемая под давлением 1–4 кгс/см² через инъекционную канюлю, создаёт вокруг конца последней разрежение, вследствие чего и происходит подсос атмосферного воздуха – инъекционный эффект Вентури [7, 16, 24, 26, 56].

И в настоящее время струйные способы ИВЛ являются главными методами респираторной поддержки при использовании жёсткого бронхоскопа (типа Фриделя) несмотря на то, что эффективность этого метода снижается при повышении сопротивления дыхательных путей и снижении растяжимости лёгких [16].

Ригидная бронхоскопия и могла быть осуществлена только благодаря ИВЛ. Однако и сейчас, в эпоху гибкой бронхоскопии, ИВЛ, замещая в тяжёлых ситуациях неэффективную работу дыхательного центра и дыхательной мускулатуры, при необходимости позволяет проводить и бронхологи-

ческие вмешательства с помощью гибкого бронхоскопа. ИВЛ при этом осуществляется или через обычную интубационную трубку, или через ларингеальную маску. Её конструкция обеспечивает свободное поступление воздуха из дыхательного контура к больному, путём создания герметичного контакта с мягкими тканями гортаноглотки над входом в гортань больного [16, 32, 68].

Следующим этапом развития респираторного обеспечения ФБС явилось привлечение к этой проблеме возможностей **высокочастотной ИВЛ**, как варианта инвазивной.

Основным отличием респираторной механики высокочастотной струйной вентиляции легких от спонтанного дыхания и традиционных методов ИВЛ является, обусловленный высокой частотой дыхания (более 60 циклов/мин), феномен незавершенного выдоха. В связи с этим перед началом вдоха в альвеолах остается некоторый объём газовой смеси, что сопровождается появлением положительного давления, сохраняющегося и после окончания выдоха. Причём, чем больше частота дыхания, тем больше выражен этот феномен. На уровень положительного давления оказывают влияние еще и ряд других факторов, таких как отношение продолжительности фаз дыхательного цикла, эластические свойства легких и грудной стенки (торако-пульмональный комплайнс), аэродинамическое сопротивление в дыхательных путях и некоторые другие. Физиологическое значение положительного давления состоит в том, что при умеренных его величинах происходит проникновение массы газа из хорошо вентилируемых альвеол в альвеолы, находящиеся в спавшемся состоянии. Тем самым происходит выравнивание вентиляционно-перфузионных соотношений в альвеоло-капиллярном секторе газообмена, уменьшение внутрилёгочного шунтирования крови и улучшение ее оксигенации [13, 16, 20, 21].

При высокочастотной вентиляции имеют место более низкие, чем при традиционных методах значения транспульмонального давления и давления в дыхательных путях, а также, как и при спонтанной вентиляции, сохраняется отрицательное давление в плевральных полостях. В отличие от традиционной ИВЛ, при высокочастотной вентиляции не отмечается депрессии гемодинамики и активации антидиуретического гормона, что рассматривается как следствие снижения стрессорных реакций. При высокочастотной вентиляции отмечается лучшее, чем при традиционных методах ИВЛ, внутрилёгочное распределение газов и меньшее шунтирование крови. При часто-

тах, близких к 100 циклам в минуту, подается спонтанное дыхание при нормальных величинах напряжения углекислоты в артериальной крови и не требуется применения депрессоров дыхания для синхронизации больного с респиратором [11, 12].

Столь существенные достоинства высокочастотной ИВЛ не могли не способствовать её бурному развитию. На 70–90-е годы приходится основной пик публикаций об исследованиях различных аспектов высокочастотной вентиляции. В том числе она широко стала использоваться и при ригидной бронхоскопии [7, 12, 36, 63, 67].

Высокочастотную ИВЛ для респираторной протекции жёсткой бронхоскопии в настоящее время обычно проводят через специальный канал в тубусе аппаратом «Эол» под давлением 2–4 кгс/см². При выполнении процедур, требующих синхронизации ритма ИВЛ с работой эндоскописта, целесообразно проведение струйной ИВЛ с ручным управлением путём периодического пережатия шланга, подводящего кислород, или с помощью механического прерывателя потока [16].

При проведении фибробронхоскопии (ФБС) в основном использовалась (и используется поныне) респираторная поддержка методом чрезкатетерной высокочастотной ИВЛ, при которой осуществляется подача прерывистой струи сжатого газа через тонкий катетер, проводимый в трахею через нижний носовой ход, чаще всего по методике Сельдингера (с помощью предварительного проведения проводника через бронхоскоп). Обычно используется в этом случае рабочее давление 1,2–2 атм., частота вентиляции 110–120 циклов в минуту и отношение вдох: выдох, равное 1:2. При наличии гиперкапнии рекомендуется увеличить рабочее давление до 2,5–3 кгс/см². Этот вид протекции используется в ведении пациентов с миастенией, лёгочным кровоотечением, стенозом трахеи, ателектазом лёгкого опухолевой этиологии, травмами грудной клетки. При этом далеко не всегда требуется прекращение самостоятельного дыхания – можно проводить респираторную поддержку и в режиме вспомогательной вентиляции лёгких. Прекращается высокочастотная струйная ИВЛ после прекращения ФБС путём постепенного снижения рабочего давления [9, 14, 16, 17, 19, 50].

Преимущества высокочастотной ИВЛ позволили, по мнению ряда авторов, использовать её для респираторной протекции ФБС у пациентов с тяжёлой соматической патологией (артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, аритмии), а также для предоперационной подготовки при пла-

нируемых вмешательствах на лёгких и средостении. При проведении данного варианта респираторной протекции авторы практически не наблюдали учащения пульса и повышения артериального давления [5, 16].

Но для осуществления этой методики, необходимо *сначала* установить катетер в трахеобронхиальном дереве, т.е. вызвать повышенный расход кислородных резервов у пациента с тяжёлой гипоксией, и лишь *потом* начать респираторную протекцию.

Заманчивым казалось обеспечить синхронность бронхологического вмешательства и оперативное восполнение кислородных резервов, осуществляя проведение струйной высокочастотной ИВЛ через биопсийный канал фибробронхоскопа. Однако ИВЛ приходится периодически прерывать в этой ситуации для выполнения манипуляций или аспирации бронхиального секрета. Кроме того, при частоте дыхательных циклов менее 100 в мин. у больных может появиться чувство распирания в грудной клетке на высоте вдоха, а при частоте более 150 в минуту может возникнуть гиперкапния в связи со снижением альвеолярной вентиляции, что требует увеличения рабочего давления. При проведении конца бронхоскопа в один из главных, а тем более долевого бронхов струя кислорода подается в ограниченный участок легкого, что может привести к его баротравме; при ошибочном введении катетера в пищевод кислород поступает в пищевод и желудок, резко раздувая последний, что может привести к его разрыву [16].

ИВЛ сама по себе связана с развитием таких тяжёлых осложнений, как нозокомиальные пневмонии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей. Эти осложнения вносят существенный вклад в неблагоприятный исход заболевания. Накопившиеся данные свидетельствуют, что ИВЛ может вызвать тяжёлые, порой необратимые изменения в легких, которые получили название «респиратор-ассоциированные повреждения легких» (ventilator-associated lung injury – VALI). Было установлено, что основной причиной этих осложнений являются: высокое содержание кислорода в кислородно-воздушной смеси (F_{IO_2}), высокое инспираторное давление, большие дыхательные объемы. Дополнительный отрицательный эффект у пульмонологических больных даёт седация, необходимая для обеспечения ИВЛ [10, 13, 47, 48, 66].

Таким образом, различные варианты проведения ИВЛ не могут претендовать на роль массового метода респираторной протекции ФБС.

Этих недостатков лишена группа методов, получившая название неинвазивной ИВЛ, т.е. предполагающая проведение вентиляционного пособия без постановки искусственных дыхательных путей – интубационных или трахеостомических трубок. Неинвазивная ИВЛ позволяет безопасно и эффективно достичь разгрузки дыхательной мускулатуры, восстановления газообмена и уменьшения диспноэ у больных с острой дыхательной недостаточностью. Во время неинвазивной ИВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи лицевых или носовых масок; пациент находится в сознании, может разговаривать, принимать пищу, откашливать мокроту. Как правило, не требуется применение седативных или миорелаксирующих препаратов [1, 2, 3, 4, 12, 22, 39, 46, 59, 60].

Были осуществлены попытки задействовать потенциальные возможности неинвазивной ИВЛ для респираторной протекции ФБС путём создания особых модификации масок или специальных шлемов для осуществления бронхологического пособия назальным доступом. Авторы отмечали хорошую переносимость процедуры, отсутствие в момент проведения ФБС эпизодов критической гипоксемии, нарушений сердечного ритма [40, 52, 65].

Однако сам факт проведения неинвазивной ИВЛ предъявляет повышенные требования к туалету трахеобронхиального дерева [1, 4, 46, 51, 59].

Многие авторы прямо указывают, что избыточная бронхиальная секреция, а также нарушения сознания (что как раз характерно для многих пациентов с выраженной бронхообструкцией и тяжёлой дыхательной недостаточностью) являются противопоказаниями к проведению неинвазивной ИВЛ [33, 22, 57, 59].

На сегодняшний день подобные разработки не могут быть доступны большинству лечебных учреждений в силу высокой стоимости оборудования и высокой технологичности респираторного пособия.

В последние годы проводятся экспериментальные исследования по применению частичной жидкостной вентиляции легких, основанной на заполнении функциональной остаточной ёмкости легких перфторуглеродами, так как в жидкости диффузия кислорода и углекислого газа происходит лучше, чем в воздухе. Частичная жидкостная вентиляция легких имеет два потенциальных преимущества:

- 1) раскрывает и стабилизирует альвеолы, лишённые сурфактанта;
- 2) уменьшает действия на альвеолы медиаторов системного воспалительного от-

вета и предотвращает прогрессирование легочного повреждения [16, 6, 8, 53].

В 2009 г. группой российских учёных (Попцов В.Н., Баландюк Л.Е.) было сообщено о первом успешном опыте проведения частичной жидкостной вентиляции лёгких на основе эндобронхиального введения перфторана для комплексного лечения респираторного дистресс-синдрома. Авторы отметили спустя 30 минут после болюсного введения 90 мл перфторана эндобронхиально повышение уровня оксигенации крови, но непосредственно после введения отмечено значительное повышение PaCO_2 . Кроме того, введение перфторана, требовало *предшествующего* проведения санационной ФБС. Следовательно, в настоящее время использовать частичную жидкостную вентиляцию лёгких на основе перфторуглеродных соединений для респираторного обеспечения собственно ФБС не представляется возможным [30].

Отдельным вариантом решения проблемы могут считаться попытки привлечения к респираторному обеспечению бронхологического пособия возможностей экстракорпоральной мембранной оксигенации, хорошо себя зарекомендовавшей в лечении острого респираторного дистресс-синдрома [8, 37, 42, 55, 61].

В частности, было сообщено об успешном проведённом санационной ФБС у пациента с массивной бронхообструкцией вязким бронхиальным секретом (вследствие альвеолярного протеиноза) на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации, когда значения сатурации кислорода (SaO_2) не превышали 50% [45].

Однако использование такой высокотехнологичной методики (контур для проведения экстракорпоральной оксигенации должен включать себя оксигенатор, теплообменник для подогрева перфузируемой крови, насосов роликового, центрифужного или перистальтического типов и т.д.) по определению не может быть массовым.

Существенно упростить методику респираторного обеспечения ФБС, сделать её доступной большинству эндоскопических отделений и кабинетов, а также отделений реанимации возможно, если она функционирует на основе респираторного обеспечения пациента, относящегося к самостоятельному дыханию кислородно-воздушной смесью.

На сегодняшний день описано несколько путей доставки кислорода в дыхательные пути пациента для поддержания естественной вентиляции лёгких кислородно-воздушной смесью.

Трахеальная газовая инсуффляция через катетер, трахеальную канюлю или эндотра-

хеальную трубку (свободный конец катетера расположен на несколько сантиметров выше бифуркации) позволяет уменьшить объём мёртвого пространства и обеспечить высокую фракцию кислорода. Кроме того, этот вид протекции можно комбинировать с различными режимами респираторной поддержки [1, 21, 11, 43, 44].

Описано использование метода для респираторной протекции ФБС. В частности, Ткачёва С.И., Каленбет Л.И., Рябов Е.В. с соавт. (2010) описали вариант временной окклюзии бронхо-плевральных свищей у больных с лёгочно-сердечной недостаточностью. ФБС проводилась при этом оральным доступом. Для коррекции гипоксии во время и после проведения ФБС кислород подавался или через интубационную трубку, предварительно введённую по тубусу фибробронхоскопа, или через маску небулайзера [31].

Однако инвазивный характер процедуры исключает её массовое использование для целей респираторной протекции бронхологического вмешательства. Доступность респираторной протекции ФБС возможна при условии, если она будет носить неинвазивный характер.

На сегодняшний день разработано несколько неинвазивных вариантов респираторной протекции на основе самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью.

Самой простой и доступной системой доставки кислорода являются носовые канюли. Большим преимуществом этого метода является хорошая адаптация пациента. Они позволяют создать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода (F_1O_2) до 24–40% при потоке кислорода 1–5 л/мин ($\text{F}_1\text{O}_2, \% = 20 + 4 \cdot \text{поток кислорода, л/мин}$). Носовые канюли являются наиболее часто используемой системой при терапии хронической дыхательной недостаточности и также находят широкое применение в острых ситуациях. Однако при использовании носовых канюль невозможно точно установить инспираторную фракцию кислорода. Кроме того, происходит снижение F_1O_2 при увеличении минутной вентиляции лёгких, а также высушивание слизистой оболочки носа [1, 11, 44].

Простая лицевая маска позволяет создавать F_1O_2 от 35 до 60% при потоке кислорода 5–15 л/мин. Для обеспечения «вымывания» углекислого газа рекомендуется поток кислорода свыше 5 л/мин. Маска предпочтительна для больных, которые дышат ртом из-за повышенной раздражительности слизистой носа. Простая лицевая маска также не позволяет точно установить инспираторную фракцию кислорода, а кроме того, как и при использовании носовых канюль,

происходит снижение F_{iO_2} при увеличении минутной вентиляции лёгких [1, 34, 44, 49].

Маска Вентури – тип маски, способный обеспечить довольно точное значение содержания кислорода в F_{iO_2} (например, 24, 28, 31, 35%), не зависящий от минутной вентиляции больного и инспираторного потока. Принцип работы основан на эффекте Вентури – кислород, проходя через узкое отверстие, создаёт область пониженного давления, что приводит к захвату воздуха. Маска Вентури достаточно безопасна в использовании в условиях гиперкапнической дыхательной недостаточности. Но при наличии тяжёлых пневмоний или при наличии интерстициального отёка лёгких (например, при ХОБЛ) могут понадобиться более высокие значения кислорода в кислородно-воздушной смеси, нежелательны может обеспечить маска Вентури. Это связано с появлением нового вида гипоксемии – внутрилёгочного шунтирования [1, 11, 44].

Однако при тяжёлой гипоксемии и потребности в F_{iO_2} свыше 50% и носовые канюли, и простая лицевая маска, и маска Вентури могут оказаться неэффективными методами доставки F_{iO_2} . В данной ситуации используют маски с расходным мешком (синонимы: нереверсивные маски, невозвратные масочные системы). Они позволяют при плотной подгонке маски к лицу достичь F_{iO_2} до 90%, хотя и сохраняют недостатки простых носовых масок в плане снижения F_{iO_2} при увеличении минутной вентиляции лёгких [1, 34, 44].

Сравнительная характеристика неинвазивных методов подачи кислорода с использованием самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью представлены в таблице. До настоящего времени были разработаны несколько способов респираторного обеспечения ФБС с использованием вариантов респираторной протекции пациента на основе самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью.

Возможности различных средств доставки O_2 (по Авдееву С.Н., 2006)

Система	Поток кислорода (л/мин)	Фракция кислорода во вдыхаемой смеси (F_{iO_2})
Носовые канюли	1	0,24
	2	0,28
	3	0,31
	4	0,35
	5	0,40
Простая маска	5–15	0,35–0,60
Маска Вентури	4–12	0,28–0,50
Невозвратная масочная система	10–15	0,8–0,95

Трансназальная подача кислорода. Используется достаточно давно в качестве одного из способов поддержки самостоятельного дыхания и сравнительно недавно использована именно с целью респираторного обеспечения ФБС [35, 54, 58, 64].

В качестве источника кислорода используются гнезда стационарной кислородной подводки или концентраторы кислорода. С помощью назальных катетеров кислород, проходящий для увлажнения через аппарат Боброва, через специальные носовые канюли, сделанные из мягкого пластика и снабжённые двумя короткими надставками, подаётся в нижние носовые ходы пациента. Носовые канюли фиксируют с помощью эластичной ленты на голове или на шее.

Подаваемый поток кислорода составляет от 1 до 6 л/мин и обеспечивает его концентрацию во вдыхаемом воздухе, равную 24–44%. Интенсивность воздушной струи регулируется различными положениями кислородного крана. Во время проведения ФБС обе носовые канюли желательно поместить в одну ноздрю (для этого необходимо использовать канюли из гибкого пластика).

Недостатком данного варианта респираторной протекции является недостаточное оперативное нивелирование кислородной задолженности. И безопасность проведения ФБС у пациентов с исходно высокой степенью кислородной задолженности полностью не обеспечивается.

Комбинированная подача кислорода (трансназальная + эндобронхиальная). В качестве источника кислорода для эндобронхиальной подачи используется отдельное гнездо центральной кислородной подводки (это гнездо условно считается 2, а 1 будет являться гнездо для трансназальной подачи, осуществляемой по вышеприведённому описанию). Кислород, проходя от 2-го гнезда кислородной подводки через аппарат Боброва для увлажнения, подводится к штуцеру электроотсоса на рукоятке фиброbronхоскопа. Трубка электроотсоса при этом отключается вручную или же с помощью специального трёхходового крана [27, 28].

Метод обеспечивает достаточно высокую безопасность проведения ФБС, но является громоздким: задействуются два источника кислорода центральной кислородной подводки, периодически приходится отключать вакуумный контур для аспирации бронхиального содержимого, прерывая тем самым эндобронхиальную подачу кислорода через биопсийный канал бронхоскопа, что снижает эффективность бронхологического пособия.

Пациентам V группы бронхологическое исследование проводилось на фоне респи-

раторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы.

За основу взят обычный вариант невозвратной масочной системы с мешком-резервуаром. Лицевая маска в проекции преддверия носа выполнена с отверстием, снабжённым obturatorом. Это устройство использовалось следующим образом.

Лицевая маска с мешком-резервуаром закрепляется на лице пациента и проводится подача кислорода, функционируя как невозвратная масочная система. При необходимости проведения ФБС из отверстия в проекции преддверия носа удалялся obturator. В отверстие вводилась рабочая часть фибробронхоскопа и все необходимые процедуры проводились при одновременном функционировании невозвратной масочной системы подачи кислорода [29].

Очевидно, что максимально повысить эффективность респираторного обеспечения ФБС у пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью, сохранив его техническую простоту и доступность, возможно, разработав такой его способ, который задействовал бы возможности невозвратной масочной системы с мешком-резервуаром, т.к. этот неинвазивный вариант самостоятельного дыхания кислородно-воздушной смесью по уровню насыщения организма пациента кислородом является среди остальных неинвазивных вариантов (носовые канюли, простая лицевая маска, маска Вентури) самым результативным.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Ведение больных хронической обструктивной болезнью лёгких с острой дыхательной недостаточностью // *Consilium medicum*. – 2006. – Том 8, №3 (интернет-версия). – Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/06_03/81.shtml (дата обращения: 11.03.2009).
2. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2004. – №1. – С. 21–26.
3. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2004. – №2. – С. 11–15.
4. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция лёгких при острой дыхательной недостаточности // *Пульмонология*. – 2005. – №6. – С. 37–54.
5. Бойко В.В., Красножурский А.Г. Новые подходы к предоперационной подготовке и борьбе с послеоперационными осложнениями у больных с компрессионным синдромом, обусловленным новообразованиями средостения // *Международный медицинский журнал*. – 2009. – №4. – С. 58–61.
6. Власенко А.В., Закс И.О., Мороз В.В. Прошлое и будущее определения понятий острого повреждения лёгких и РДСВ и их лечения. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.itmedical.ru/index.php?option=com_mtree&task=viewlink&link_id=39&Itemid=33 (дата обращения: 24.07.2011).
7. Анестезиологическое обеспечение и респираторная поддержка бронхоскопии у детей [Электронный ресурс] / Е.Е. Вол, Е.В. Девайкин, В.В. Цап, А.Я. Шварц. – Режим доступа: http://anesth.medi.ru/omsk/omsk_7013.htm (дата обращения: 14.09.2009).
8. Грицан А.И. Тактика и стратегия респираторной поддержки при синдроме острого повреждения лёгких и остром респираторном дистресс-синдроме // *Интенсивная Терапия*. – 2005. – №3. – С. 114–120.
9. Долгова С.Г., Суворов А.В., Кассиль В.Л. Применение высокочастотной вспомогательной вентиляции лёгких для респираторной поддержки бронхофиброскопии с использованием различных режимов и газов. (В рук. «Респираторная поддержка современными аппаратами искусственной вентиляции лёгких»). – Екатеринбург: Издательство Уральского университета. – 2001. – С. 48–50.
10. Проблемы длительной вентиляции у больных в критических состояниях / А.А. Звягин, В.В. Казённых, И.Ю. Ларионов и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2008. – №12. – С. 27–34.
11. Зильбер А.П. Эпидемиология респираторной медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 792 с.
12. Зислин Б.Д. Высокочастотная вентиляция лёгких (ВЧ ИВЛ): вчера, сегодня, завтра // *Интенсивная терапия*. – 2005. – №1 (интернет-версия). – Режим доступа: <http://www.icj.ru/2005-01-06.html> (дата обращения: 18.10.2010).
13. Кассиль В.Л. Адекватность респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности // *Вестник интенсивной терапии*. – 2008. – №3. – С. 56–62.
14. Кассиль В.Л., Белоусова Н.В., Мазурина О.Г., Никитская Т.Ю. Чрезкатетерная высокочастотная искусственная вентиляция лёгких (Методические рекомендации). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medarchive.info/books/fsw/book-12.swf> (Дата обращения: 4.03.2010).
15. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Хапий Х.Х. Механическая вентиляция лёгких. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 604 с.
16. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Искусственная и вспомогательная вентиляция лёгких. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
17. Высокочастотная вспомогательная вентиляция лёгких воздухом во время бронхофиброскопии у онкологических больных / В.Л. Кассиль, А.В. Суворов, С.Г. Долгова, Г.В. Унгиядзе // *Анестезиология и реаниматология*. – 2001. – № 5. – С. 30–33.
18. Келер Д. Клиническое значение и оценка содержания кислорода в органах дыхания // *Пульмонология*. – 2008. – №3. – С. 102–106.
19. Ключевский В.В., Введенский В.П. Бронхоскопический мониторинг при респираторной дисфункции в остром периоде травматической болезни // *Уральский медицинский журнал*. – Приложение (Сборник трудов XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания). – Екатеринбург, 2008. – № 15. – С. 11.
20. Контарович М.Б., Зислин Б.Д. Мониторинг альвеолярного давления при высокочастотной струйной вентиляции лёгких // *Интенсивная терапия*. – 2007. – №4 (интернет-версия). – Режим доступа: <http://www.icj.ru/N4-2007.html> (дата обращения: 8.07.2010).
21. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Нефедов А.В. Основы респираторной поддержки. – СПб.: МАПО, 2006. – 220 с.
22. Левина Е.М., Баранов В.Л., Шустов С.Б. Влияние неинвазивной вентиляции лёгких на состояние больных с острым инфарктом миокарда // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2007. – Серия 11, Вып. 4. – С. 26–31.
23. Лоу Р., Буквирва Х. Физиология транспорта кислорода. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mgs.kz/articles/56-physiology-of-oxygen-transportation.html> (дата обращения: 23.09.2011).
24. Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулуток, М.Г. Виннер, А.А. Овчинников. – М.: Медицина, 1982. – 399 с.
25. Бронхология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулуток, М.Г. Виннер, А.С. Сметнёв. – М.: Медицина, 1973. – 359 с.
26. Овчинников А.А. Трахеобронхоскопия: история и прогресс // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2005. – №1. – С. 18–22.
27. Патент РФ на изобретение №2226980, 24.09.2002.
28. Патент РФ на полезную модель №33853, 5.05.2003.
29. Патент РФ на полезную модель №36982, 11.11.2003.
30. Попцов В.Н., Баланчук Л.Е. Первый клинический опыт использования частичной жидкостной вентиляции

на основе эндобронхиального введения перфторана в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома // *Medline.ru*. – 2009. – Том 5, стр.52. – С. 173–174.

31. Особенности временной окклюзии сложных бронхоплевральных свищей у больных с лёгочно-сердечной недостаточностью / С.И. Ткачёва, Л.И. Каленбет, Е.В. Рябов и др. // *Материалы 14-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии*. – М., 2010. – С. 363–364.

32. Труханова И.Г., Двойникова Е.Р. Сердечно-лёгочная реанимация у взрослых // *Лечащий врач*. – 2006. – №6. – С. 68–70.

33. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. – М., 2005. – 37 с.

34. Шойхет А.А., Цеймах Е.А. Тяжёлая внебольничная пневмония // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.abolmed.ru/464/473/420/427/news_130.html (дата обращения: 14.08.2010).

35. Фибробронхоскопия при хронических обструктивных заболеваниях лёгких / М.Л. Штейнер, Б.Е. Бородулин, А.В. Жестков, А.В. Данилин. – Самара: ИТИС. – 2003. – 198 с.

36. Оптимизация струйной высокочастотной вентиляции лёгких при эндобронхиальных операциях по поводу опухолей трахеи и центральных бронхов / А.И. Щербаков, А.С. Барчук, А.И. Арсеньев, Я.О. Веденин // *Вопросы онкологии*. – 2009. – №5. – С. 566–571.

37. Глумчер Ф.С. Аспирационная пневмония // *Новости медицины фармации (Украина)*. – 2008. – №256 (интернет-версия). – Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-6165/article-6234/bibliography.html> (дата обращения: 19.11.2010).

38. Роль неинвазивной вентиляции лёгких в терапии дыхательных расстройств во время сна / Л.А. Яшина, Ю.И. Фещенко, И.В. Джавад, С.Г. Ишук // *Здоров'я України*. – 2010. – № 2. – С. 14–16.

39. Ambrosino N., Vaghegghini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol.31. – P. 874–886.

40. Antonelli M., Pennisi M.A., Conti G., et al. Fiberoptic bronchoscopy during noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 126–129.

41. Barr A.W., Wong R.W. Awareness during general anaesthesia for bronchoscopy and laryngoscopy using the annocic oxygenation technique // *British J. of Anaesthesia*. – 1973. – Vol. 45. – P. 894–900.

42. Bosma K., Lewis J. Emerging therapies for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. – 2007. – Vol.12 (3). – P. 461–477.

43. Chhajed P.N., Aboyoun C., Malouf M.A. et al. Prophylactic nasopharyngeal tube insertion prevents acute hypoxaemia due to upper-airway obstruction during flexible bronchoscopy // *Intern Med.* – 2003. – Vol.33. – P. 317–318.

44. Davidson C., Treacher D. *Respiratory Critical Care*. – London: Arnold, 2002. – 307 p.

45. Dexter M.E., Cosgrove G.P., Douglas I.S. Managing a Role Condition Presenting with Intractable Hypoxemic Respiratory Failure // *Chest*. – 2007. – Vol.131 (1). – P. 320–327.

46. Diaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C.P. Noninvasive Positive pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure // *Chest*. – 2005. – Vol.127. – P. 952–960.

47. Gattinoni L., Caironi P., Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2005. – Vol.11, №1. – P. 69–76.

48. Lung protective ventilation strategies: have we applied them in trauma patients at risk for acute lung injury and acute respiratory distress / R.C. Gillis, L.J. Weireter, R.C. Britt, F.J. Cole // *Amer. Surg.* – 2007. – Vol.73, №4. – P. 347–350.

49. Goldstein R.S., Young J., Rebuck A.S. Effect of breathing on oxygen concentration revealed from standard face masks // *Lancet*. – 1982. – Vol.2. – P. 1188–1190.

50. High Frequency Jet Ventilation in Interventional Fiberoptic Bronchoscopy / H. Hautmann, F. Gamarra, M. Henke et al. // *Anesthesia&Analgesia*. – 2000. – Vol.90, №6. – P. 1436–1440.

51. Hess D.R. Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques, and practice // *Respir. Care*. – 2007. – Vol.52. – P. 1392–1396.

52. Non-invasive mechanical ventilation for diagnostic bronchoscopy using a new face mask: an observational feasibility study / L.M. Heunks, C.J. de Bruin, J.G. Hoeven, H.F. Heijden // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol.36. – P. 143–147.

53. Hirschl R.B. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, №6. – P. 781–787.

54. Indications, results and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy: a 5-year experience in a referral population in Greece / A. Kaparinos, E. Argyropoulou, F. Sampsonas et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol.12. – P. 355–363.

55. Kopp R., Dembinski R., Kublen R. Role of extracorporeal lung assist in the treatment of acute respiratory failure // *Minerva Anest.* – 2006. – Vol.72. – P. 587–595.

56. Lemoine J.M. Endoscopische Befunde der wesentlichen bronchopulmonalen Krankheiten // *Internist*. – 1971. – Bd.12. – S. 430–436.

57. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis / J.V. Lightowler, J.A. Wedzicha, M.W. Elliott, F.S. Ram // *Brit. Med. J.* – 2003. – Vol. 326. – P. 185–189.

58. Prospective randomized trial comparing oxygen administration during nasal flexible bronchoscopy / T.W. McCain, D.P. Dunagan, N.E. Adair, R.J. Chin // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1671–1674.

59. Mehta S., Nava S. Mask ventilation and cardiogenic pulmonary edema: «another brick in the wall» // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 757–759.

60. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure // *Lancet*. – 2009. – Vol.374. – P. 250–259.

61. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2009. – Vol.374. – P. 1351–1363.

62. Safar P. Ventilating bronchoscope // *Anaesthesiology*. – 1958. – Vol.19. – P. 406–408.

63. Satoh M., Hirabayashi Y., Seo N. Spontaneous breathing combined with high frequency ventilation during bronchoscopic resection of a large tracheal tumour // *Brit. J. Anaesth.* – 2002. – Vol.89. – P. 641–643.

64. Susceptibility to Oxygen Desaturation during Bronchoscopy in Elderly Patients with Pulmonary Fibrosis / N. Shinagawa, K. Yamazaki, I. Kinoshita et al. // *Respiration*. – 2006. – Vol. 73. – P. 90–94.

65. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired pneumonia // *Crit. Care*. – 2010. – Vol.14. – Режим доступа: <http://ccforum.com/content/14/2/R80> (дата обращения: 12.12.2010).

66. Injurious ventilation induces wide spread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA / L.N. Tremblay, D. Miatto, Q. Hamid et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.30, №8. – P. 1693–1700.

67. Unzueta M.C., Casas I., Merten A. Endobronchial high-frequency jet ventilation for endobronchial laser surgery: an alternative approach // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol.96. – P. 298–300.

68. Yazbeck-Karam V.G. Laryngeal mask airway for ventilation during diagnostic and interventional fiberoptic bronchoscopy in children. / V.G. Yazbeck-Karam, M.T. Aouad, A.S. Baraka // *Paediatr. Anaesth.* – 2003. – Vol.13, №8. – P. 691–694.

Рецензенты:

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет МЗ СР РФ», г. Казань;

Колосов В.П., д.м.н., профессор, директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, г. Благовещенск.

Работа поступила в редакцию 09.11.2011.

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 менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 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, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5; поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), 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 **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 объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, 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. **В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы.**

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи 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.

19. 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 руководящих;

– 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 vozrozhdeniyu: 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. – для физических лиц;

3200 руб. – для юридических лиц.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/с 30101810300000000836

БИК 046311836

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 _____			

