ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 4 2012
Часть 2

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

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

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

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

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

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

Подписано в печать 17.04.2012

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

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

Усл. печ. л. 26,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/04
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 Казимирова 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 Сентябрев 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 Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (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 Корячкина 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)

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)

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)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

д.филол.н., профессор Гаджиахмедов Н.Э. (Дагестан)

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 4 2012
Part 2
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)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
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)

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)

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)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)
Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)
Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Novikov A. (Ukraine)
Rahimov R. (Uzbekistan)
Romanchuk A. (Ukraine)
Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Usheva M. (Bulgaria)
Vasileva M. (Bulgaria)

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА И ЕГО СОЛИ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ФОРСИРОВАННЫМ ДИНАМИЧЕСКИМ И СТАТИЧЕСКИМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ
Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. 243

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ
Байтяков В.В., Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Чудайкин А.Н. 247

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ЭКИБАСТУЗ
Баттакова Ш.Б., Аманбеков У.А., Миянова Г.А. 252

ПОЗДНИЙ НЕЙРОСИФИЛИС КАК ФАКТОР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
Васильева О.А., Кубрин Е.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. 256

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Гейдарова Н.Ф. 260

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА
Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А. 264

ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛИ КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ
Джиджихия К.М., Каде А.Х., Занин С.А., Самосследова Д.А., Джиджихия З.М. 270

РЕАКТИВНОСТЬ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ГИПЕРКАПНИЮ И ОРТОСТАЗ ПО ДАННЫМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ
Дическул М.Л., Куликов В.П. 274

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ В УСЛОВИЯХ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Ишутина Н.А. 278

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ
Кобыльченко М.Ю., Кабакова Т.И., Котовская О.В. 283

СОВОКУПНОСТЬ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ
Комлева Н.Е., Спирин В.Ф., Бакуткин В.В., Скворцов В.О., Большаков А.А., Глазков В.П., Дауров С.К. 288

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА
Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Карякина Е.В., Теплый Д.Л. 291

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОПУЛЯЦИИ S.AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ НОСИТЕЛЕЙ
Крамарь Л.В., Жадченко Ю.В., Хлынина Ю.О., Родионова Н.В. 295

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУС ЭПШТЕЙН-БАРРА-ИНФЕКЦИЕЙ
Красницкая А.С., Боровская Н.А. 299

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЕГО ТРАНСФОРМАЦИИ В МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б. 306

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА
Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А., Маркелова Е.В., Костюшко А.В. 311

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОГОВИЧНЫХ ДИСКОВ ПРИ СКП, СФОРМИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА
Лебедь Л.В., Шацких А.В., Елаков Ю.Н., Поздеева Н.А. 316

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОВРЕЖДЕННОЙ СЕЛЕЗЕНКЕ
Масляков В.В., Громов М.С., Ермилов П.В. 323

ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА, ИМЕВШИХ В 18 ЛЕТ ВЫСОКОЕ НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ИЗБЫТОЧНУЮ МАССУ ТЕЛА ИЛИ ИХ СОЧЕТАНИЕ НА ФОНЕ РЕГУЛЯРНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК
Медведев И.Н., Савченко А.П. 328

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ И ИНДЕКСА ТАЛИЯ/БЕДРО У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ
Мулерова Т.А., Филимонов С.Н., Онищенко Е.Г., Колбаско А.В. 335

ВЛИЯНИЕ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ
Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А. 340

ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ВНУТРИСТЕНОЧНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ У МУЖЧИН СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
Никель В.В. 344

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ
Орлова М.М., Родионова Т.И. 347

ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ПСИХОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА
Паначев И.В., Виноградов Д.Б., Бабин К.А., Синицкий А.И. 352

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СООТНОШЕНИЙ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ
Садчиков Д.В., Хоженко А.О. 356

К ВОПРОСУ ОБ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА
Турмова Е.П., Силаев А.А., Домжалов И.Г., Громовой Р.М. 361

ОСОБЕННОСТИ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА
Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Макаркина Е.В., Щуковский В.В. 367

ДЕПРЕССИЯ АНТИСТРЕССОВЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. 371

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ
Хрипунова А.А., Пасечников В.Д., Хрипунова И.Г. 376

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В РЕПЛИКАТИВНУЮ ФАЗУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
Чурбакова О.В. 381

САТУРАЦИЯ КИСЛОРОДА ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ БРОНХОРЕЕЙ: АНАЛИЗ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ
Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М. 386

Биологические науки

РЕГУЛИРОВАНИЕ И КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ БИОСИНТЕЗА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ
Киселев Д.А., Корнеева О.С., Мотина Е.А., Шуваев П.В. 391

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРГАНИЗМОВ-ГЕТЕРОТРОФОВ СЕННОГО НАСТОЯ ДЛЯ БИОТЕСТИРОВАНИЯ НЕФТЕПРОДУКТОВ
Пахомова Н.А., Минченок Е.Е. 396

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ УРОВНЯ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА
Постнова М.В., Гуров Д.Ю., Шурыгин А.Я., Мулик А.Б. 401

Фармацевтические науки

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ФИТОСРЕДСТВА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ
Банзаракшеев В.Г. 406

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ДВУХСЛОЙНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ С ПРОПОЛИСОМ
Кузнецова Л.С., Кабакова Т.И., Карпенко В.А., Глушко А.А., Мазурина М.В. 410

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУСПЕНЗИЙ
Пантюхин А.В., Петров А.Ю., Пантюхина Е.В. 415

Научные обзоры

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ МОНИТОРИРОВАНИЯ СВИСТЯЩИХ ХРИПОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
Абросимов В.Н., Аронова Е.В., Глотов С.И. 420

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПОГРУЖНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ
Бердюгин К.А., Чертков А.К., Штадлер Д.И., Климов М.Е., Бердюгина О.В., Бетц А.Е., Гусев Д.А., Новицкая Е.В. 425

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 432

CONTENTS

Medical sciences

THE INFLUENCE OF FENIBUT AND ITS SALT WITH SUCCINIC ACID ON ANIMALS' RESISTANCE TO FORCED DYNAMIC AND STATIC PHYSICAL LOADS
Bagmetova V.V., Krivitskaya A.N., Tyurenkov I.N., Berestovitskaya V.M., Vasilyeva O.S. 243

THE INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION AND ENDOGENIC INTOXICATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS
Baytyakov V.V., Kungurov N.V., Filimonkova N.N., Chudaykin A.N. 247

STRUCTURE AND FREQUENCY OF DISEASE OF NERVOUS SYSTEM AMONG THE SURVEYED TOWNSMEN EKIBASTUZ
Battakova S.B., Amanbekov U.A., Miyanova G.A. 252

LATE NEUROSYPHILIS AS FACTOR COGNITIVE OF INFRINGEMENTS
Vasilyva O.A., Kubrin E.A., Karpov S.M., Shevchenco P.P. 256

FUNCTIONAL CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF PLACENTARY INSUFFICIENCY AT ENTEROVIRUS INFECTIONS
Gejdarova N.F. 260

PATHOGENETIC BASES AND MODERN APPROACHES TO EARLY TO DIAGNOSTICS OF THE ATHEROSCLEROSIS
Dzhanaeva E.F., Shemetova G.N., Shirshova S.A. 264

GETTING THE MODEL MACROFOCAL MYOCARDIAL INFARCTION IN ACUTE EXPERIMENTS ON RATS
Dzhidzhikhiya K.M., Kade A.K., Zanin S.A., Samosledova D.A., Dzhidzhikhiya Z.M. 270

VERTEBRAL ARTERY REACTIVITY TO HYPERCAPNIA AND ORTHOSTASIS ACCORDING TO THE TRANSCRANIAL COLOR-CODED DUPLEX SONOGRAPHY DATA
Dicheskul M.L., Kulikov V.P. 274

FATTY ACIDS ENERGY SOURCES AT PREGNANCY AND THEIR METABOLISM IN CONDITIONS OF THE HERPES – VIRUS INFECTION CONTAMINATION
Ishutina N.A. 278

MAIN RESULTS OF SOCIAL RESEARCH GYNECOLOGICAL PATIENTS WITH CANDIDA INFECTION ON EXAMPLE OF STAVROPOL REGION
Kobylchenko M.Y., Kabakova T.I., Kotovskaya O.V. 283

SET OF FEATURES FOR THE ASSESSMENT OF INTERVERTEBRAL DISC
Komleva N.E., Spirin V.F., Bakutkin V.V., Skvortsov V.O., Bolshakov A.A., Glazkov V.P., Daurov S.K. 288

FEATURES OF PEROXIDANT ANTIOXIDANT BALANCE IN CONDITIONS OF PHYSIOLOGICAL NORM AND ITS CHANGES IN THE PROGRESSION PROCESS OF THE TRAUMATIC DISEASE OF THE SPINAL CORD
Konjuchenko E.A., Ulyanov V.J., Bazhanov S.P., Karjakina E.V., Tyopliy D.L. 291

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF S.AUREUS POPULATIONS ISOLATED FROM DIFFERENT CATEGORIES OF CARRIERS
Kramar L.V., Zhadchenko Y.V., Khlynina Y.O., Rodionova N.V. 295

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE CHRONIC TONSILLITIS ASSOCIATED ABOUT THE VIRUS EPSTEIN-BARRA BY THE INFECTION
Krasnitskaja A.S., Borovskaya N.A. 299

FACTORS LEADING TO THE DEVELOPMENT OF OBESITY IN CHILDREN AND TO PROMOTE ITS TRANSFORMATION IN THE METABOLIC SYNDROME
Krasnoperova O.I., Smirnova E.N., Merzlova N.B. 306

BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE FORECAST OF THE OUTCOME OF THE ABDOMINAL SEPSIS
Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A., Markelova E.V., Kostyushko A.V. 311

EXPERIMENTAL MORPHOLOGIC ANALYSIS OF CORNEAL FLAPS IN PENETRATING KERATOPLASTY FORMED WITH FEMTOSECOND LASER
Lebed L.V., Shackih A.V., Elakov Y.N., Pozdeeva N.A. 316

FEATURES OF THE LINK OF SYSTEM OF THE HEMOSTASIS IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD AFTER OPERATIONS ON THE DAMAGED SPLEEN
Maslyakov V.V., Gromov M.S., Yermilov P.V. 323

PLATELET ACTIVITY OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR IN ADOLESCENCE, WITH 18 YEARS HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE, EXCESSIVE WEIGHT, OR THEIR COMBINATION ON THE BACKGROUND OF REGULAR PHYSICAL ACTIVITY
Medvedev I.N., Savchenko A.P. 328

CLINICAL RELEVANCE OF BODY MASS INDEX, WAIST CIRCUMFERENCE AND WAIST-TO-HIP RATIO BY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN REPUBLIC OF ALTAI
Mulerova T.A., Filimonov S.N., Onishchenko E.G., Kolbasko A.V. 335

EFFECTS OF OXYMETHYLURACIL ON THE FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS IN TETRACHLORMETHANE INTOXICATION
Mufazalova L.F., Mufazalova N.A. 340

PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF THE BLOOD VESSELS IN-WALL ILEUM IN OLDER MEN
Nikel V.V. 344

AGE FEATURES OF FUNCTION OF KIDNEYS AT PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM
Orlova M.M., Rodionova T.I. 347

FEATURES FREE-RADICAL OXIDATION IN ERYTHROCYTES AND BLOOD PLASMA IN DELIRIUM TREMENS WITH A PREDOMINANCE OF PSYCHOTIC COMPONENT
Panachev I.V., Vinogradov D.B., Babin K.A., Sinitsky A.I. 352

THE LINKAGE OF INTERCELLULAR RELATIONS AND OXYGEN TRANSPORT BY BLOOD IN PATIENTS WITH POSTHEMORRHAGIC ANEMIA
Sadchikov D.V., Khozhenko A.O. 356

TO QUESTION ABOUT IMMUNE MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS
Turmova E.P., Silaev A.A., Domjalov I.G., Gromovoy R.M. 361

FEATURES OF THE INTUBATION OF TRACHEA IN PATIENTS WITH A PATHOLOGY OF THE CERVICAL PART OF THE SPINE
Ulyanov V.J., Bazhanov S.P., Makarkina E.V., Shchukovsky V.V. 367

RESSION OF ANTI-STRESS MECHANISMS AS A BASIS OF PATHOLOGIC PROCESS`S DEVELOPMENT
Khadartsev A.A., Morozov V.N., Khrupachev A.G., Karaseva Y.V., Morozova V.I. 371

MORFO-FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM, EXCHANGE OF LIPIDS AND HEMOCOAGULATIONS PARAMETRES AT PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS
Khripunova A.A., Pasethnikov V.D., Khripunova I.G. 376

CLINICAL CURRENT OF THE CHRONIC VIRUS HEPATITES B IN THE REPLICATIVE PHASE AT CHILDREN AND TEENAGERS
Churbakova O.V. 381

OXIGEN SATURATION DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHORRHEA: ANALYSIS OF PERIODIC COMPONENT
Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M. 386

Biological sciences

LACTIC ACID BACTERIA BIOSYNTHESIS REGULATION AND CONTROL
Kiselev D.A., Korneeva O.S., Motina E.A., Shuvaev P.V. 391

POSSIBILITIES OF USING OF HETEROTROPHIC ORGANISMS OF HAY INFUSION FOR BIOTESTING OF OIL PRODUCTS
Pakhomova N.A., Minchenok E.E. 396

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SELECTED BRAIN STRUCTURES AND THEIR ROLE IN FORMATION OF THE GENERAL LEVEL OF NONSPECIFIC REACTIVITY OF THE ORGANISM
Postnova M.V., Gurov D.Y., Shurygin A.Y., Mulik A.B. 401

Pharmaceutical sciences

EXPERIMENTAL EVALUATION OF INFLUENCE OF MULTICOMPONENT PHYTOREMEDY ON LIVER'S MORPHOFUNCTIONAL CONDITION
Banzaraksheev V.G. 406

RESEARCH FOR ELABORATION OF TWO-LAYER WOUND COVERINGS WITH PROPOLIS
Kuznetsova L.S., Kabakova T.I., Karpenko V.A., Glushko A.A., Mazurina M.V. 410

PHYSICAL AND CHEMICAL MECHANISMS OF STABILIZATION OF EMULSIONS FOSFA-LIPIDS
Pantjuhin A.V., Petrov A.Y., Pantjuhina E.V. 415

Scientific reviews

MODERN WAYS OF WHEEZE MONITORING IN ASTHMATICS
Abrosimov V.N., Aronova E.V., Glotov S.I. 420

MISTAKES AND COMPLICATIONS OF TRANSPEDICULAR FIXATION OF SPINE
Berdyugin K.A., Chertkov A.K., Stadler D.I., Klimov M.E., Berdyugina O.V., Bets A.E., Gusev D.A., Novitskaya E.V. 425

RULES FOR AUTHORS 432

УДК 615.214:616.8-009.17

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА И ЕГО СОЛИ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ФОРСИРОВАННЫМ ДИНАМИЧЕСКИМ И СТАТИЧЕСКИМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

[1]Багметова В.В., [1]Кривицкая А.Н., [1]Тюренков И.Н., [2]Берестовицкая В.М., [2]Васильева О.С.

[1]Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;
[2]Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Доказано, что создание солей фенибута с органическими карбоновыми кислотами позволяет получить вещества с более выраженным фармакологическим действием, чем у фенибута. ЦЕЛЬ: сравнительное изучение влияния фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам. Методы. Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах и мышах самцах, с использованием теста принудительного неизбегаемого плавания с грузом, теста подвешивания на горизонтальной сетке, методов статистического анализа: ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса. Результаты. Фенибут и, в большей степени, его соль с янтарной кислотой статистически значимо повышали у животных время плавания с грузом до утомления, как при однократном, так и при повторных тестированиях – повышали физическую работоспособность в условиях форсированной динамической работы; ускоряли восстановление работоспособности при повторных форсированных динамических нагрузках. В тесте подвешивания на горизонтальной сетке сукцинат фенибута > фенибут увеличивали латентный период первого падения с сетки и суммарное время удержания на ней – повышали работоспособность животных при форсированной статической физической нагрузке. Заключение. Фенибут и его соль с янтарной кислотой повышают физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках как динамического, так и статического характера, ускоряют адаптацию к повторным динамическим нагрузкам. Соль фенибута с янтарной кислотой статистически значимо более активна, чем фенибут.

Ключевые слова: производные ГАМК, фенибут, янтарная кислота, физическая работоспособность, динамическая и статическая физическая нагрузка

THE INFLUENCE OF FENIBUT AND ITS SALT WITH SUCCINIC ACID ON ANIMALS' RESISTANCE TO FORCED DYNAMIC AND STATIC PHYSICAL LOADS

[1] Bagmetova V.V., [1]Krivitskaya A.N., [1] Tyurenkov I.N., [2] Berestovitskaya V.M., [2]Vasilyeva O.S.

[1]Volgograd state medical university (Volgogradskij gosudarstvennyj medicinskij universitet), Volgograd, e-mail: vlgmed@avtlg.ru;
[2]Russian state pedagogical university in the name of A.I. Gertzen (Rossijskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. A.I. Gercena), Saint-Petersburg, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

It was proved that the creation of fenibut salts with organic carboxylic acids allows to get substances with more evident pharmacological activity. Aim. a comparative study of the influence of fenibut and its salt with succinic acid on animals' resistance to forced dynamic and static physical loads. METHODS: The experiments are carried out on white nonlinear rats and male mice, using the test of forced inescapable swimming with a load, the test of suspension on a horizontal net, the methods of statistic analysis: Kruskal-Wallis univariate analysis, Newman-Keuls test. Results. Fenibut and, to a larger extent, its salt with succinic acid performed statistically significant increase of the time of animals' swimming before fatigue, both in one-fold and repeated tests – they increased exercise performance in the conditions of forced dynamic work; precipitated the recovery of efficiency under repeated forced dynamic loads. In the test of suspension on a horizontal net the fenibut succinate > fenibut increased the latent period of the first fall from the net and the total time of remaining on it. They increased the efficience of animals under the forced static physical load. Conclusion. Fenibut and its salt with succinic acid increase the exercise performance of animals under the forced physical loads of both dynamic and static type, and precipitate adaptation to repeated dynamic loads. The fenibut salt with succinic acid statistically significantly surpasses fenibut in activity.

Keywords: GABA derivatives, fenibut, succinic acid, exercise performance, dynamic and static physical load

Поиск и разработка препаратов, повышающих резистентность организма к действию такого экстремального фактора, как физическая нагрузка, являются одной из актуальных задач современной фармакологии и медицины. Повышение физической работоспособности и ускорение восстановительных процессов после форсированных физических нагрузок, а также повышение адаптации к повторяющимся нагрузкам относится к одному из перспективных направлений фармакологии труда и спорта [2, 6, 7, 8, 11]. Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, участвует в метаболизме основных энергетических источников головного мозга, в регуляции мышечных сокращений [2, 6, 7, 10, 11]. Все эти факторы тесно связаны с физиче-

ской работоспособностью [8, 12]. Доказано положительное влияние на параметры физической работоспособности и адаптацию к физическим нагрузкам производных ГАМК фенибута, аминалона, пикамилона, фенотропила и других [2, 4, 6, 7, 12, 13]. Препараты из ряда структурных аналогов ГАМК повышают работоспособность людей как в обычных, так и в осложненных условиях деятельности (космические полеты, работа диспетчеров, затрудненная теплоотдача и др.) [2, 4, 7, 11]. При этом производные ГАМК, как и других эндогенных метаболитов, отличаются низкой токсичностью, высокой лекарственной безопасностью и хорошим профилем переносимости [1, 4, 5, 9, 10]. Способность структурного аналога ГАМК фенибута повышать физическую работоспособность доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [2, 6, 11]. Показано, что создание производных фенибута, в том числе солей с органическими карбоновыми кислотами позволяет получить вещества с более выраженным фармакологическим действием, чем у фенибута. [1, 9, 11].

Цель настоящего исследования – сравнительное экспериментальное изучение влияния фенибута и его соли с янтарной кислотой – вещества под лабораторным шифром РГПУ-149 – на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах (180–220 г) и мышах-самцах (18–22 г), содержавшихся в стандартных условиях вивария при естественном свето-темновом режиме и свободном доступе к воде и полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258–92). Исследование проведено в соответствии с ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96 и Приказом МЗ РФ от 23.08.2010 № 708Н «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP).

Форсированная динамическая физическая нагрузка у животных вызывалась однократным принудительным плаванием «до предела» с дополнительной нагрузкой, составляющей 20% от собственного веса животного [3, 7, 11]. Тест выполняли на мышах. На предварительном этапе исследования формировались однородные группы животных по продолжительности однократного плавания «до предела» с разницей показателей между группами, не превышающей 5%. Плавание осуществлялось в стеклянном резервуаре с предварительно отстоянной (для уменьшения содержания растворенного газа) водой, *t* 24–26 °С. Груз фиксировался к хвосту животного. О влиянии соединений на физическую работоспособность судили по изменению продолжительности плавания «до предела», то есть до тех пор, пока животное, погрузившееся под воду, не выплывает на поверхность в течение 5 секунд. Увеличение длительности плавания на фоне введения соединений расценивалось как их положительное влияние на работоспособность животных. Изучаемые вещества вводились животным однократно интраперитонеально за 30 минут до выполнения теста.

При оценке влияния веществ на толерантность и адаптацию к повторяющимся динамическим физическим нагрузкам каждое животное подвергалось однократному ежедневному плаванию с грузом в течение пяти дней [4]. Изучаемые вещества вводились животным интраперитонеально за 30 минут до и через 4 часа после плавания ежедневно в течение 5 дней.

Форсированная статическая физическая нагрузка воспроизводилась в тесте «подвешивания на горизонтальной сетке» [3, 7]. Тест выполняли на крысах. Животных сажали на металлическую сетку, расположенную горизонтально (высота 90 см над поверхностью пола) таким образом, чтобы они, уцепившись лапами, повисли дорсальной поверхностью тела вниз. Для уменьшения травматизма поверхность пола под сеткой накрывалась ветошью. Регистрировали латентный период (ЛП) первого падения (с) и суммарное время удержания на сетке в течение 3-х минут. При выполнении теста допускалось не более 3-х подвешиваний каждого животного (каждое последующее подвешивание непосредственно сразу после падения). Влияние веществ на физическую работоспособность животных при форсированной статической физической работе оценивали по изменению ЛП первого падения с сетки и суммарного времени удержания на ней. Фенибут и его соль с янтарной кислотой РГПУ-149 вводили животным однократно внутрибрюшинно за 30 минут до проведения теста.

Субстанции изучаемых производных ГАМК были получены на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург, Россия). Соединения растворялись в физиологическом растворе ex temporе и вводились животным в эквимолярных количествах в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы: фенибут – 18 мг/кг, РГПУ-149 – 48 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Статистический анализ результатов: ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса.

Результаты исследования и их обсуждение

В тесте принудительного плавания с грузом (рис. 1, а, б) фенибут и, в большей степени, его новые производные РГПУ-149 статистически значимо повышали у животных время плавания до «полного утомления» как при однократном, так и при повторных тестированиях, что указывает на способность данных веществ повышать физическую работоспособность в условиях предъявления форсированной динамической работы. Вещество РГПУ-149 на всех этапах тестирования статистически значимо превосходило по выраженности данного эффекта фенибут.

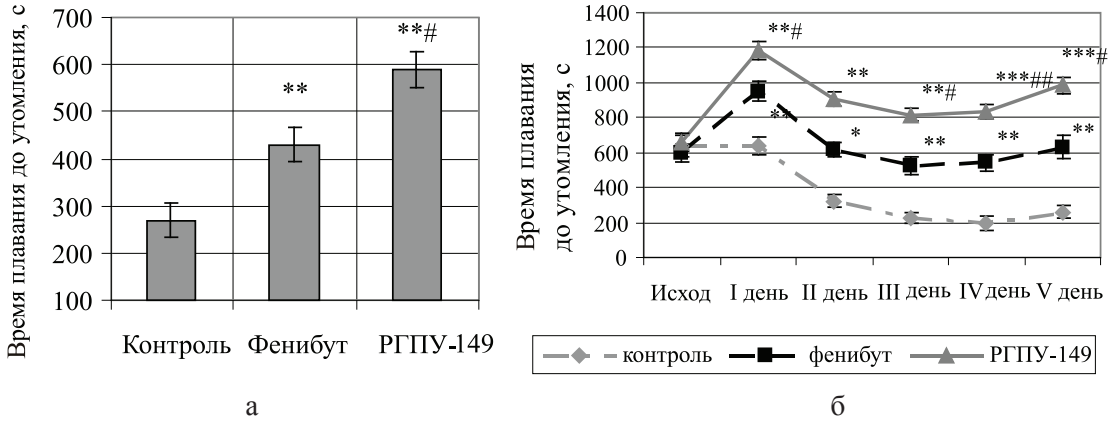


Рис. 1. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на толерантность и адаптацию к форсированным динамическим физическим нагрузкам у животных в тесте принудительного неизбегаемого плавания с грузом, составляющим 20 % от массы тела (n = 7):
а – влияние веществ на длительность плавания до «полного утомления» при однократном предъявлении физической нагрузки; б – влияние веществ на длительность плавания до «полного утомления» при повторных предъявлениях физической нагрузки.
*Обозначения: * – p < 0,05, ** – p < 0,01 и *** – p < 0,001 – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы животных; # – p < 0,05 и ## – p < 0,01 – различия статистически значимы по отношению к показателю группы животных, получавших фенибут (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса)*

Необходимо отметить, что у контрольных животных в динамике пятикратного ежедневного повторения теста наблюдалось постепенное истощение физической работоспособности, что выражалось в прогрессирующем уменьшении времени плавания «до предела». На второй день отмечалось резкое падение времени плавания до 58,18 % от исходного значения, т.е. на 41,8 %. На третий день время плавания контрольных животных также уменьшилось, но менее интенсивно – еще на 23,4 % и составило 34,8 % от исходного показателя. При четвертом тестировании вновь произошло уменьшение изучаемого параметра еще на 4,6 %. На пятый день тестирования появлялась тенденция к увеличению длительности плавания «до предела» на 10,3 % (40,5 % от исходных показателей), что указывает на начало восстановления работоспособности в результате адаптации к повторным физическим нагрузкам. У животных, получавших фенибут и его соль с янтарной кислотой, восстановление физической работоспособности и адаптация к повторным форсированным динамическим физическим нагрузкам происходили быстрее, чем у контрольных крыс. Так, у животных, которым вводился фенибут, уже при четвертом тестировании не отмечалось падения работоспособности, а на пятый день длительность плавания существенно увеличивалась. У животных, получавших вещество РГПУ-149, максимальное падение физической работоспособности отмечалось при 3-м тестировании, а при 4-м и 5-м выполнении теста значения длительности плавания «до предела» увеличивались.

При моделировании форсированной статической физической нагрузки в тесте «подвешивание на горизонтальной сетке» (рис. 2), вещество РГПУ-149 и, в меньшей степени, фенибут, статистически значимо увеличивали у животных латентный период первого падения с горизонтальной сетки, а также суммарное время удержания на ней – повышали устойчивость к форсированной статической физической нагрузке. При этом влияние вещества РГПУ-149 на данные показатели было статистически значимо более выраженным, чем у фенибута.

Выводы

1. Фенибут и его соль с янтарной кислотой – вещество под лабораторным шифром РГПУ-149 – повышают физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках как динамического, так и статического характера. При этом производное фенибута вещество РГПУ-149 статистически значимо более выражено повышает физическую работоспособность животных, чем фенибут.

2. Соль фенибута с янтарной кислотой РГПУ-149 в большей степени, чем фенибут, повышает толерантность и ускоряет адаптацию животных к повторяющимся форсированным динамическим физическим нагрузкам.

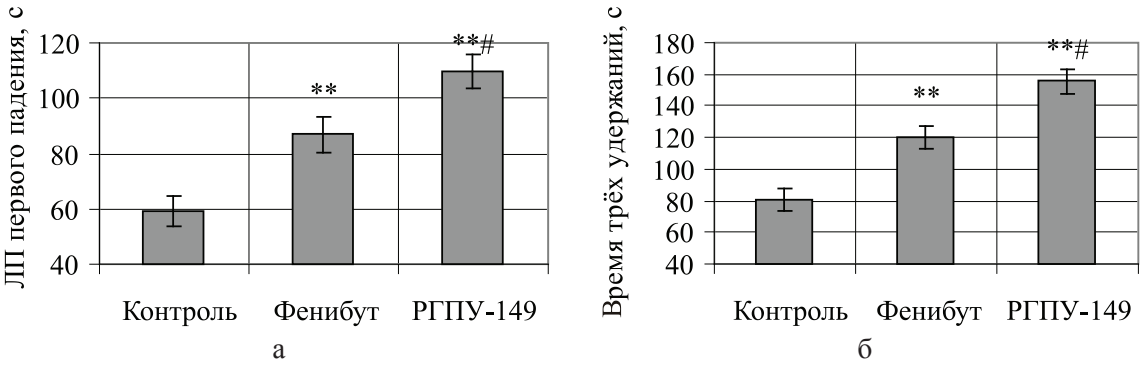


*Рис. 2. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на статическую физическую работоспособность животных в тесте подвешивания на горизонтальной сетке (n = 7): а – латентный период первого падения с сетки (сек.); б – общее время удержания при 3-х кратном подвешивании в течение 3-х минут (с). Обозначения: ЛП – латентный период; ** – p < 0,01 – различия статистически значимы по отношению к показателю контрольной группы животных; # – p < 0,05 – различия статистически значимы по отношению к показателю группы животных, получавших фенибут (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейлса)*

Список литературы

1. Багметова В.В., Бородкина Л.Е., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10–3. – С. 467–471.

2. Бакулин В.С., Макаров В.И. О термопротекторной эффективности пирацетама, фенибута и обзидана при мышечной работе субмаксимальной мощности в условиях затрудненной теплоотдачи // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – №2 (38). – С. 23–27.

3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – С. 308–320.

4. Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активной гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2006. – 24 с.

5. Ковалев Д.Г., Бугаева Л.И., Озеров А.А. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных дозах // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – №4. – С. 15–17.

6. Лиходеева В.А., Мандриков В.Б., Лущик И.В., Чижиков А.М. // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №4 (24). – С. 71–74.

7. Меркушенкова О.В., Епишина В.В., Тюренков И.Н. Изучение влияния нового гетероциклического производного ГАМК на физическую работоспособность, мышечный тонус и координацию движений у животных // Фундаментальные исследования. – 2007. – №12. – С. 290–291.

8. Прыткова Е.Г., Сазонова И.М. Физическая работоспособность как ведущая составляющая здоровья человека // Спортивна медицина. – 2005. – №1. – С. 26–29.

9. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2011. – Т. 74, №2. – С. 3–7.

10. Тюренков И.Н., Меркушенкова О.В., Епишина В.В. Психофармакологические свойства новых производных ГАМК с гетероциклическим заместителем в β-положении // Вестник ВолГМУ. – 2008. – №4. – С. 83–86.

11. Тюренков И.Н., Волотова Е.В., Перфилова В.Н. Влияние фенибута, его солей и композиций с органическими кислотами на физическую работоспособность // Вестник ВолГМУ. – 2007. – №1 (21). – С. 61–64.

12. Kim S., Park J.H., Myung S.W., Lho D.S. // Analyst. – 1999. – Vol. 124, № 11. – P. 1559–1562.

13. Strano Rossi S., Abate M.G., Bragano M.C., Botre F. Use of stimulants and drugs of abuse in sport: the Italian experience // Adicciones. – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 239–242.

References

1. Bagmetova V.V., Borodkina L.E., Tjurenkov I.N., Berestovickaja V.M., Vasil'eva O.S. *Fundamental'nye issledovanija,* 2011, no 10–3, pp. 467–471.

2. Bakulin V. S., Makarov V.I. *Vestnik VolgGMU,* 2011, no №2 (38) , pp. 23–27.

3. Voronina T.A., Ostrovskaja R.U. *Metodicheskie ukazanija po izucheniju nootropnoj aktivnosti farmakologicheskih vewestv. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih vewestv (Pod obw. red. R.U. Habrieva*), 2-e izd., M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2005, pp. 308–320.

4. Epishina V.V. *Sravnitel'noe izuchenie psihotropnoj aktivnoj geterociklicheskih proizvodnyh gamma-aminomasljanoj i glutaminovoj kislot*: Avtoref. dis. kand. med. nauk, Volgograd, 2000, 24 p.

5. Kovalev D.G., Bugaeva L.I., Ozerov A.A. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta,* 2010, no 4, pp. 15–17.

6. Lihodeeva V.A., Mandrikov V.B., Luwik I.V., Chizhikov A.M. *Vestnik VolGMU,* 2007, no 4 (24), pp. 71–74.

7. Merkushenkova O.V., Epishina V.V., Tjurenkov I.N. *Fundamental'nye issledovanija,* 2007, no 12, pp. S. 290–291.

8. Prytkova E.G., Sazonova I.M. *Sportivna medicina,* 2005, no 1, pp. 26–29.

9. Tjurenkov I.N., Bagmetova V.V., Krivickaja A.N., Berestovickaja V.M., Vasil'eva O.S. *Jeksperim. i klinich. farmakologija,* 2011, V. 74, no , no 2, pp. 3–7.

10. Tjurenkov I.N., Merkushenkova O.V., Epishina V.V. *Vestnik VolGMU,* 2008, no 4, pp. 83–86.

11. Tjurenkov I.N., Volotova E.V., Perfilova V.N. *Vestnik VolGMU,* 2007, no 1 (21), pp. 61–64.

12. Kim S., Park J.H., Myung S.W., Lho D.S. *Analyst,* 1999, Vol. 124, no 11, pp. 1559–1562.

13. Strano Rossi S., Abate M.G., Bragano M.C., Botre F. *Adicciones,* 2009, Vol. 21, no 3, pp. 239–242.

Рецензенты:

Спасов А.А., д.м.н., профессор, проректор по международным связям, зав. каф. фармакологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Бугаева Л.И., д.б.н., профессор, заместитель директора НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития России, зав. лабораторией лекарственной безопасности, НИИ Фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 16.03.2012.

УДК 616.517

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

[1]Байтяков В.В., [2]Кунгуров Н.В., [2]Филимонкова Н.Н., [1]Чудайкин А.Н.

[1]ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

[2]ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург, e-mail: urniidvi@etel.ru

С целью изучения влияния плазмафереза и его модификаций на процессы липопероксидации, антиокислительной защиты и эндогенной интоксикации обследовано 138 пациентов с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 60 лет. У больных псориазом выявлена активизация процессов липопероксидации, снижение уровня антиокислительной защиты и состояние эндотоксикоза с увеличением содержания в плазме крови среднемолекулярных пептидов, циркулирующих иммунных комплексов, малонового диальдегида. Выявлена зависимость изученных показателей от возраста, давности и клинических особенностей заболевания. Включение плазмафереза и его модификаций в комплекс лечения псориаза способствовало снижению уровня липопероксидации и эндогенной интоксикации. Использование плазмафереза с ультрафиолетовым облучением возвращаемой эритроцитарной взвеси также способствовало повышению антиокислительной защиты. Сочетание плазмафереза и озонотерапии обладало наибольшим детоксикационным действием.

Ключевые слова: псориаз, липопероксидация, антиокислительная защита, эндотоксикоз, плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови, озонотерапия

THE INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION AND ENDOGENIC INTOXICATION IN PATIENTS WITH PSORIASIS

[1]Baytyakov V.V., [2]Kungurov N.V., [2]Filimonkova N.N., [1]Chudaykin A.N.

[1]Mordovia N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru;

[2]Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology, Ekaterinburg, e-mail: urniidvi@etel.ru

In order to study the influence of plasmapheresis and its modification on processes of lipid peroxidation, antioxidant protection and endogenic intoxication 138 patients with the progressive stage of extensive psoriasis from the age of 18 to 60 have been investigated. The activation of lipid peroxidation processes, the reduce of antioxidant protection level, and the state of endotoxicosis with the increase of medium molecular peptide content in blood plasma as well as the increase of circulating immune complexes and malondialdehyde have been revealed in patients with the exacerbation of extensive psoriasis. The dependence of studied indices on age, clinical picture of the disease has been revealed. The inclusion of plasmapheresis and its modification in the complex treatment of psoriasis has promoted to the reduction of level of lipid peroxidation and endogenic intoxication. The use of plasmapheresis with ultraviolet radiation of returning erythrocyte suspension has promoted to the improvement of antioxidant protection. The combination of plasmapheresis and ozonetherapy has had the greatest detoxication effect.

Keywords: psoriasis, lipid peroxidation, antioxidant protection, endotoxicosis, plasmapheresis, ultraviolet blood radiation, ozonetherapy

Интенсификация реакций ПОЛ является универсальным патогенетическим звеном многих заболеваний. Данные литературы о состоянии антиокислительной системы и уровне процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при псориазе разноречивы. Ряд авторов отмечают при этом хроническом дерматозе интенсификацию процессов ПОЛ и угнетение антиокислительной защиты [5, 9, 12]. Т.В. Копытова с соавт. [6] рассматривают нарушение процессов липопероксидации и антиокислительной защиты в качестве основной причины развития эндотоксикоза при псориазе. В других работах [11], напротив, отмечается снижение интенсивности ПОЛ при псориазе.

Модулирующим действием на метаболические и иммунные процессы в организме пациентов обладают методы эфферентной медицины. Механизм лечебного действия плазмафереза связан не только с удалением токсических веществ, но и с общей реакцией организма на удаление плазмы [2, 4, 10]. Предполагаемое корригирующее действие эфферентно-квантовых методов на процессы ПОЛ и эндотоксикоза у больных псориазом послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучение влияния плазмафереза и его модификаций на процессы липопероксидации, антиокислительной защиты и эндогенной интоксикации у больных распространенным вульгарным псориазом.

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом. Обследовано 138 пациентов с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 36,9 лет). Среди обследованных мужчин было 106 (76,8 %), женщин – 32 (23,2 %). Все пациенты находились на стационарном лечении в Мордовском республиканском кожно-венерологическом диспансере (г. Саранск) в 2007–2010 гг.

Критерии включения больного в исследование: прогрессирующая стадия распространенного вульгарного псориаза; возраст старше 18 лет; добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения больного из исследования: одновременная терапия цитостатиками, ароматическими ретиноидами, антицитокиновыми препаратами, системными кортикостероидами; наличие декомпенсированной соматической патологии; опухолевые заболевания; заболевания и состояния с повышенной фоточувствительностью; перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания; затрудненный доступ к периферическим венам; нарушение режима лечения.

Средняя продолжительность заболевания у обследованных пациентов составила 10,8 лет. Наследственность была отягощена у 44 больных (31,9 %). Индекс тяжести и распространенности псориаза PASI у исследованных пациентов варьировался от 7,0 до 40,0 баллов (среднее значение PASI составило 15,0 ± 0,45 баллов). Величина дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), отражающего влияние кожного заболевания на качество жизни пациентов, варьировалась от 11,0 до 29,0 баллов, составив в среднем 20,1 ± 0,29 балла.

Методом рандомизации были сформированы 4 группы больных. Пациенты I группы ($n = 42$) получали стандартную терапию (СТ) псориаза (десенсибилизирующие, антигистаминные, сосудистые, седативные средства, гепатопротекторы, витаминотерапия, местная отшелушивающая и разрешающая терапия, общее ультрафиолетовое облучение кожи).

Во II группе ($n = 32$) больные получали на фоне стандартной терапии 3–5 сеансов (в среднем – 3,4 процедуры на одного пациента) дискретного центрифужного плазмафереза (ДПА). За один сеанс проводилась эксфузия 1200–1600 мл крови (из расчета 20 мл на 1 кг массы тела пациента).

В III группе ($n = 30$) пациенты получали в комплексе терапии 3–5 сеансов (в среднем – 3,9) плазмафереза с аутотрансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси (ПА-АФЭ) [10]. Принцип метода – при дискретном плазмаферезе одна из порций аутоэритроцитов (2,5–3,5 мл на 1 кг массы тела больного) перед возвращением пациенту подвергалась фотомодификации с помощью аппарата «Юлия» (ЗАО НПКФ «Метом», Москва, Россия). Нами использовался режим работы аппарата с излучателем ЛК-6, который по спектральным характеристикам ($\lambda = 633$ нм) приближается к излучению гелий-неонового лазера.

Пациенты IV группы ($n = 34$) получали в комплексе лечения 3–5 сеансов (в среднем – 3,6) плазмафереза с аутотрансфузией озоном модифицированной эритроцитарной взвеси (ПА-АОМЭ) по нашей методике [1]. Принцип метода – при дискретном плазмаферезе одна из порций аутоэритроцитов (2,5–3,5 мл/кг массы тела больного) перед возвращением пациенту разводилась не физиологическим раствором, а 200 мл озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона 2,5 мг/л. ОФР готовился на медицинском генераторе озона «Медозонс БМ» (ОАО «Арзамасский приборостроительный завод», Арзамас, Россия) путем барботажа через изотонический раствор хлорида натрия озоно-кислородной смеси в течение 10 мин.

Сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, тяжести кожного процесса, характеру сопутствующей патологии.

В плазме крови больных в динамике определяли малоновый диальдегид (МДА) (по С.Г. Конюховой), активность каталазы (по М.А. Королюк). Также проводилась биохемилюминесценция крови на аппарате Emilite-1003A (СП «БиоХимМак», Москва, Россия): определялись суммарный показатель ПОЛ и общая антиокислительная активность (АОА). Уровень эндогенной интоксикации оценивали по содержанию среднемолекулярных пептидов при λ 254 нм ($СМП_{254}$) и 280 нм ($СМП_{280}$) (спектрофотометрический метод по Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой) и содержанию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крупного, среднего и мелкого размера (метод преципитации с разной концентрацией раствора полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д).

Кровь для исследования забирали натощак из локтевой вены пациента с соблюдением правил асептики до лечения и после завершения курса терапии. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, в возрасте от 24 до 67 лет (средний возраст – 42,9 ± 2,30 лет), не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Microsoft Excel». Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), определением минимального и максимального значения показателя (min-max). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена (r). Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Некоторые показатели, характеризующие уровень процессов ПОЛ, антиокислительной защиты и эндотоксикоза у больных распространенным вульгарным псориазом, приведены в табл. 1.

Повышение содержания МДА ($p < 0,001$) и увеличение суммарного показателя ПОЛ при хемилюминесценции ($p < 0,001$) свидетельствует о повышении уровня процессов липопероксидации в плазме крови больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза. Угнетение процессов антиоксидантной защиты в плазме крови проявлялось снижением активности каталазы ($p < 0,01$) и понижением общей антиокислительной активности при хемилюминесценции ($p < 0,01$). Уровень общей антиокислительной активности снижался при увеличении давности заболевания ($r = –0,43$; $p < 0,01$).

Таблица 1

Показатели липопероксидации, антиокислительной защиты и эндогенной интоксикации в плазме крови больных вульгарным псориазом (M ± m, min-max)

Показатель	Здоровые лица (n = 26)	Больные псориазом (n = 138)
МДА, мкмоль/л	5,47 ± 0,27 (4,2–8,3)	8,00 ± 0,12*** (4,7–12,8)
Каталаза, мккат/с·л	0,84 ± 0,04 (0,40–1,32)	0,70 ± 0,02** (0,24–1,29)
Суммарное ПОЛ, усл. ед.	2,01 ± 0,14 (1,01–2,74)	3,62 ± 0,16*** (0,50–9,83)
Общая АОА, усл. ед.	0,107 ± 0,018 (0,04–0,24)	0,051 ± 0,002** (0,01–0,15)
$СМП_{254}$, усл. ед.	0,243 ± 0,006 (0,215–0,285)	0,294 ± 0,003***(0,236–0,373)
$СМП_{280}$, усл. ед.	0,287 ± 0,006 (0,264–0,335)	0,330 ± 0,005***(0,254–0,488)
ЦИК крупные, усл. ед.	1,15 ± 0,42 (0–5)	4,38 ± 0,43*** (0–20)
ЦИК средние, усл. ед.	5,58 ± 0,64 (0–10)	16,1 ± 0,95*** (0–55)
ЦИК мелкие, усл. ед.	50,4 ± 2,5 (25–70)	115,5 ± 2,1*** (55–180)

Примечание. Достоверность различия показателей: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Сходные с нашими данные, отражающие интенсификацию процессов ПОЛ и снижение антиокислительной активности у больных псориазом, имеются в литературе [5, 6, 9, 12].

Достоверное повышение уровня среднемолекулярных пептидов у больных псориазом свидетельствует о формировании у них синдрома эндогенной интоксикации. Отмечается прямая корреляция уровня молекул средней массы с возрастом пациентов ($r = 0,30$; $p < 0,05$); с величиной индекса PASI, отражающего тяжесть и распространенность кожного процесса ($r = 0,32$; $p < 0,05$); со значением ДИКЖ ($r = 0,35$; $p < 0,05$). В литературе [8] также имеются сообщения о зависимости тяжести кожного процесса при псориазе от уровня олигопептидов низкой и средней молекулярной массы.

У обследованных больных псориазом существенно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) было количество крупно-, средне- и, особенно, мелкодисперсных ЦИК. Высокий уровень ЦИК является важнейшим признаком «иммунокомплексного синдрома», способствующего системному характеру заболевания. Выявлена умеренная прямая корреляция уровня мелкодисперсных ЦИК с возрастом пациентов ($r = 0,48$; $p < 0,01$); с величиной индекса PASI ($r = 0,33$; $p < 0,05$); с величиной ДИКЖ ($r = 0,38$; $p < 0,05$).

Динамика исследованных показателей на фоне стандартной терапии и при включении в ее комплекс методов экстракорпоральной гемокоррекции представлена в табл. 2.

На фоне стандартной терапии было выявлено снижение уровня МДА ($p < 0,05$), который является одним из токсических продуктов липопероксидации. При этом суммарный показатель ПОЛ при хемилюминесценции у пациентов этой группы остался повышенным.

В группе больных, получавших дискретный плазмаферез, произошло понижение уровня молекул средней массы ($p < 0,05$), ЦИК среднего ($p < 0,05$) и мелкого ($p < 0,05$) диаметра. О снижении уровня процессов липопероксидации свидетельствует уменьшение содержания МДА ($p < 0,05$) и суммарного показателя ПОЛ при хемилюминесценции ($p < 0,01$).

При включении в состав комплексной терапии плазмафереза с аутотрансфузией фотомодифицированной эритроцитарной взвеси выявлено снижение суммарного показателя ПОЛ ($p < 0,01$), $СМП_{254}$ ($p < 0,05$), $СМП_{280}$ ($p < 0,01$), ЦИК среднего ($p < 0,05$) и мелкого ($p < 0,001$) диаметра. У пациентов этой группы отмечалось также повышение общей антиокислительной активности ($p < 0,05$).

Использование в лечении псориаза плазмафереза с аутотрансфузией озоном модифицированной эритроцитарной взвеси привело к снижению содержания МДА ($p < 0,01$), суммарного показателя ПОЛ ($p < 0,05$), среднемолекулярных пептидов ($p < 0,05$), крупно- ($p < 0,05$), средне- ($p < 0,05$) и мелкодисперсных ($p < 0,01$) ЦИК.

Модулирующее действие эфферентных методов на интенсивность процессов ПОЛ и антиокислительной защиты, вероятно, обусловлено механизмами отрицательной обратной связи, так как проведение процедур плазмафереза приводит к временной стимуляции липоперокскидации [11]. Выраженный дезинтоксикационный эффект плазмафереза определяется как механическим удалением из циркуляции токсических продуктов метаболизма, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, ЦИК,

так и улучшением реологических свойств крови, стимуляцией органов и систем организма, отвечающих за связывание, инактивацию и выведение токсинов [2, 4, 10]. Процедуры плазмафереза позволяют уменьшить содержание как водорастворимых токсинов плазмы крови, так и гидрофобных токсинов, связанных с молекулой альбумина.

Таблица 2

Динамика показателей липопероксидации, антиокислительной защиты и эндогенной интоксикации на фоне различных комплексов терапии вульгарного псориаза (M ± m)

Показатель	I группа (СТ, n = 42)	II группа (СТ + ДПА, *n* = 32)	III группа (СТ + ПА-АФЭ, *n* = 30)	IV группа (СТ + ПА-АОМЭ, *n* = 34)
МДА, мкмоль/л	8,27 ± 0,31	8,23 ± 0,41	8,11 ± 0,19	8,34 ± 0,36
	7,07 ± 0,32*	7,14 ± 0,33*	7,71 ± 0,32	6,79 ± 0,35**
Каталаза плазмы, мккат/с·л	0,64 ± 0,050	0,77 ± 0,068	0,77 ± 0,070	0,60 ± 0,039
	0,66 ± 0,064	0,78 ± 0,074	0,82 ± 0,062	0,56 ± 0,064
Суммарное ПОЛ, усл. ед.	3,35 ± 0,37	3,89 ± 0,26	3,87 ± 0,37	3,56 ± 0,39
	3,00 ± 0,40	2,48 ± 0,35**	2,50 ± 0,32**	2,48 ± 0,25*
Общая АОА, усл. ед.	0,044 ± 0,003	0,038 ± 0,003	0,045 ± 0,007	0,051 ± 0,008
	0,055 ± 0,006	0,038 ± 0,006	0,071 ± 0,009*	0,069 ± 0,013
$СМП_{254}$, усл. ед.	0,291 ± 0,010	0,299 ± 0,007	0,299 ± 0,008	0,296 ± 0,006
	0,271 ± 0,007	0,273 ± 0,008*	0,271 ± 0,009*	0,274 ± 0,008*
$СМП_{280}$, усл. ед.	0,326 ± 0,017	0,334 ± 0,011	0,339 ± 0,012	0,331 ± 0,011
	0,294 ± 0,015	0,293 ± 0,010*	0,294 ± 0,010**	0,295 ± 0,011*
ЦИК крупные, усл. ед.	4,69 ± 1,33	4,67 ± 1,42	4,67 ± 0,91	4,41 ± 1,41
	2,67 ± 0,83	3,00 ± 0,65	3,33 ± 0,63	1,47 ± 0,57*
ЦИК средние, усл. ед.	17,5 ± 2,62	16,3 ± 3,14	17,7 ± 1,88	15,0 ± 1,87
	13,7 ± 2,26	9,0 ± 1,31*	11,3 ± 1,33*	9,1 ± 2,11*
ЦИК мелкие, усл. ед.	110,3 ± 6,1	115,7 ± 5,5	116,0 ± 5,2	116,5 ± 3,9
	106,7 ± 2,9	97,3 ± 4,9*	91,0 ± 4,5***	95,6 ± 3,8**

Примечание. В числителе – показатель до лечения; в знаменателе – после лечения. Достоверность различия показателей до и после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Лечебные эффекты плазмафереза можно усилить путем отмывания, оксигенации, озонирования, обработки натрия гипохлоритом, фотомодификации возвращаемой глобулярной массы [2]. Так, при использовании в терапии псориаза плазмафереза с фотомодификацией возвращаемой эритроцитарной взвеси, нами была отмечена активизация исходно угнетенных антиокислительных механизмов. Сходные результаты при сочетании эфферентных и квантовых методов отмечаются в литературе [7]. Детоксицирующее и иммунокорригирующее действие ультрафиолетового облучения крови можно объяснить активизацией систем естественной детоксикации, изменением обмена биологически активных веществ, нормализацией функции печени, улучшением микроциркуляции и реологических свойств крови [7, 10].

В литературе имеются сообщения [3] об усилении детоксикационного действия плазмафереза при его сочетании с озонотерапией. По мнению авторов, озонирование, полученной при плазмаферезе эритроцитарной взвеси, позволяет уменьшить количество токсинов, находящихся на мембране эритроцитов. Озонотерапия также позитивно влияет на функцию печени.

Выводы

1. У больных с прогрессирующей стадией распространенного вульгарного псориаза происходит интенсификация процессов ПОЛ и снижение антиокислительной активности в плазме крови. По мере увеличения продолжительности болезни, отмечается дальнейшее снижение антиокислительной защиты.

2. Повышение уровня молекул средней массы, малонового диальдегида, циркулирующих иммунных комплексов свидетельствует о формировании у пациентов в острой фазе распространенного вульгарного псориаза синдрома эндогенной интоксикации. Выраженность эндотоксикоза

росла при увеличении тяжести заболевания и повышении возраста больных.

3. Включение плазмафереза и его модификаций в комплекс терапии псориаза способствует снижению уровня процессов липопероксидации и уменьшению эндотоксикоза. Ультрафиолетовое облучение возвращаемой при плазмаферезе эритроцитарной взвеси способствует повышению активности антиокислительной системы. Сочетание плазмафереза и озонотерапии обладает большим детоксикационным действием, нежели плазмаферез по классической методике.

Список литературы

1. Байтяков В.В. Способ лечения псориаза: патент России № 2394563.2010. Бюл. № 20.

2. Трансфузиологические операции в клинической медицине / С.П. Бякин, И.Н. Пиксин, И.В. Федосейкин, С.Н. Фомин. – М.: Наука, 2006. – 79 с.

3. Тактика ведения больных с диффузным перитонитом с позиций анестезиолога-реаниматолога / Н.Ю. Векслер, Г.А. Бояринов, Н.А. Макаров и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 178–180.

4. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М.: Новости, 2009. – 304 с.

5. Дикова О.В. Клинико-биохимическая оценка эффективности 3-оксипиридина в комплексном лечении псориаза // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2009. – № 5. – С. 28–30.

6. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами / Т.В. Копытова, Л.Н. Химкина, Г.А. Пантелеева, И.В. Суздальцева // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врачебн. косметол. – 2009. – № 2. – С. 10–13.

7. Экстракорпоральная и интракорпоральная гемокоррекция в лечении иммунного бесплодия у мужчин / Д.Г. Кореньков, В.Е. Марусанов, А.И. Новиков и др. // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14, № 3-4. – С. 10–20.

8. Матусевич С.Л., Медведева И.В. Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы // Вестн. дерматол. венерол. – 2010. – № 6. – С. 77–82.

9. Нагоев Б.С., Гулиев М.О., Тлупова М.В. Антиоксидантные параметры крови у больных псориазом // Клин. дерматол. венерол. – 2007. – № 3. – С. 70–72.

10. Пиксин И.Н., Федосейкин И.В., Бякин С.П. Квантовые и эфферентные методы лечения в хирургии. – М.: Наука, 2010. – 248 с.

11. Шилов В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение). – М., 2001. – 304 с.

12. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease / L. Mallbris, F. Granath, A. Hamsten, M. Stahle // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54, №4. – P. 614–621.

References

1. Baytyakov V.V. Pat. 2394563 RU.

2. Byakin S.P., Piksin I.N., Fedoseykin I.V., Fomin S.N. *Transfuziologicheskie operatsii v klinicheskoy meditsine* [The transfusiology operation in clinical medicine]. Moscow, Nauka, 2006. 79 p.

3. Veksler N.Yu., Boyarinov G.A., Makarov N.A. *Vestnik intensivnoy terapii*, 2004, no. 5, pp. 178–180.

4. Voinov V.A. *Efferentnaya terapiya. Membrannyy plazmaferes* [The efferent therapy. The membrane plasmapheresis]. Moscow, Novosti, 2009. 304 p.

5. Dikova O.V. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*, 2009, no. 5, pp. 28–30.

6. Kopytova T.V., Khimkina L.N., Panteleeva G.A., Suzdaltseva I.V. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*, 2009, no. 2, pp. 10 References 13.

7. Korenkov D.G., Marusanov V.E., Novikov A.I., Chinenova L.V. *Efferentnaya terapiya*, 2008, vol. 14, no. 3–4, pp. 10–20.

8. Matusevich S.L., Medvedeva I.V. *Vestnik dermatologii i venerologii,* 2010, no. 6, pp. 77–82.

9. Nagoev B.S., Guliev M.O. Tlupova M.V. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya,* 2007, no. 3, pp. 70–72.

10. Piksin I.N., Fedoseykin I.V., Byakin S.P. *Kvantovye i efferentnye metody lecheniya v khirurgii* [The quantum and efferent methods of treatment in surgery]. Moscow, Nauka, 2010. 248 p.

11. Shilov V.N. *Psoriaz – reshenie problemy (etiologiya, patogenez, lechenie)* [Psoriasis – solution of problem (aetiology, pathogenesis, treatment)]. Moscow, 2001. 304 p.

12. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. *J. Am. Acad. Dermatol*., 2006, vol. 54, no. 4, pp. 614–621.

Рецензенты:

Петрова Г.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Нижний Новгород;

Суколин Г.И., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 29.02.2012.

УДК 616.831 – 009.26:(574)

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ЭКИБАСТУЗ

Баттакова Ш.Б., Аманбеков У.А., Миянова Г.А.

РГКП «Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний», Караганда, e-mail: sharbanu_battakova@mail.ru.

В статье представлены результаты изучения клинико-неврологического и психологического статуса жителей г. Экибастуз. Нарушение механизмов нервной регуляции выражалось как неустойчивостью вегетативно-сосудистых реакций, так и дезадаптацией психоэмоциональных факторов с развитием синдрома вегетативной дистонии (СВД) при ранних клинических формах цереброваскулярных заболеваний, астено-невротического, астено-ипохондрического, астено-депрессивного синдромов при энцефалопатии неуточненного генеза. Исследование психического здоровья населения по шкале Спилберга выявило умеренную личностную и умеренную ситуативную тревожность, показатели которых несколько выше у женщин. Шкала Депрессии выявила у мужчин лёгкую депрессию и субдепрессивное состояние, у женщин – депрессивное состояние, субдепрессивное состояние и легкую депрессию. Дезадаптация функционального состояния эмоционально-личностной сферы сопровождалась только проявлениями немотивированной агрессии и у мужчин, и у женщин, больше страдала познавательная сфера, где у мужчин и у женщин выявлены снижение фиксационной и опосредованной памяти, истощение и отвлекаемость внимания.

Ключевые слова: экофакторы, психологический статус, клинико-неврологический статус, церебральная патология

STRUCTURE AND FREQUENCY OF DISEASE OF NERVOUS SYSTEM AMONG THE SURVEYED TOWNSMEN EKIBASTUZ

Battakova S.B., Amanbekov U.A., Miyanova G.A.

RSCE «National Centere for Occupational Health and occupational Diseases», Karaganda, e-mail: sharbanu_battakova@mail.ru.

The paper presents the results of a study of clinical and neurological and psychological status of the residents Ekibastuz. Violation of the regulation mechanisms of the nervous instability manifested as autonomic-vascular responses, and psycho-emotional maladjustment factors with the development of vegetative dystonia syndrome (IRS) in the early clinical forms of cerebrovascular disease, asthenoneurotic, astheno-hypochondriacal, astheno-depressive syndromes with encephalopathy unspecified origin. The study of mental health on a scale of Spielberg revealed a moderate and reasonable personal situational anxiety, which is somewhat higher rates in women. Depression Scale revealed a mild depression in men and subdepressivnoe state, women – depression, subdepressivnoe state and mild depression. Disadaptation functional state of emotional-personal sphere was accompanied by only a manifestation of unwarranted aggression in both men and women who have suffered more cognitive sphere, where men and women showed a reduction in fixation and indirect memory exhaustion and distraction of attention.

Keywords: ekofaktory, the psychological status, the kliniko-neurologic status, a cerebral pathology

Вопросы охраны окружающей среды и сохранения равновесия между возможностями природы и потребностями человека определены в основополагающем документе Президента РК Н.А. Назарбаева «Казахстан-2030» и соответствующих постановлениях Правительства, которые имеют целью улучшение условий жизни и здоровья населения [5].

Для устойчивого развития Казахстана и для вхождения в число пятидесяти наиболее конкурентоспособных стран мира необходимо здоровое население как ведущий фактор национальной безопасности страны. За последние десятилетия в Казахстане, наряду с некоторыми позитивными тенденциями в состоянии популяционного здоровья, ухудшаются многие важные его показатели, которые так или иначе связаны с неблагоприятным влиянием техногенных и, в первую очередь, химических факторов загрязнения среды обитания [6]. Павлодарская область является одним из наиболее развитых в экономическом и промышленном отношении регионов Республики Казахстан, имеющим стратегическое значение для всей страны. В то же время экологическая обстановка в регионе остается напряженной, это означает, что еще не все резервы экологического оздоровления использованы в полной мере. Основная масса загрязняющих веществ в атмосферный воздух области поступает от предприятий теплоэнергетики и металлургической промышленности [3]. В районе г. Экибастуза и прилегающих населенных мест производится добыча угля открытым способом (угольные карьеры). В этом регионе расположены крупнейшие электростанции, работающие на добываемом в карьерах угле. Основными компонентами этих производств, загрязняющими окружающую среду, являются пыль (зола), сернистый газ, окислы азота и углерода. Кроме того, в сжигаемом угле содержится большое количество канцерогенов, цветных и тяжелых металлов, радиоактивных веществ, которые многократно конденсируются в пылевых выбросах. Это

приводит к формированию искусственных геохимических провинций зоны влияния предприятий и включение этих элементов в биологические цепочки миграции их к населению[4-6].

На современном этапе общественное здоровье определяет безопасность окружающей среды и уровень профилактики заболеваний. Все это обосновывает необходимость проведения исследований в этом направлении.

Цель работы: изучить клинико-неврологический и психологический статус у жителей г. Экибастуз.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в г. Экибастуз с 19.09 по 30.09.11 на базе поликлиники №3, АО «ГорЭлектросеть», сш. №10, №35, № 21, СПЧ, УВД. Всего было обследовано 629 человек, из них 172 мужчины и 457 женщин.

Проводилось однократное медицинское скрининг-исследование неврологического статуса взрослого населения мужского и женского пола.

Принципом отбора лиц для скрининг-исследования явились следующие критерии:

– мужчины и женщины в возрасте от 18 до 59 лет;

– проживающие на данных территориях не менее 10 лет;

– не работающие во вредных условиях.

Критерии исключения: инвалиды по заболеванию, лица, имеющие хронические заболевания (находящиеся на Д-учете), беременные женщины.

Сбор данных осуществляли по характеру когортных, одномоментных двойных слепых эпидемиологических исследований.

Всем обследуемым лицам проводили клиническое скрининг-исследование неврологического статуса по разработанным протоколам, которые включали в себя сбор жалоб; сбор и описание анамнеза заболевания и жизни; оценку неврологического статуса; исследование вегетативной нервной системы; определение мышечной силы кисти кистевым механическим динамометром.

Для описания компонентов эмоциональной и познавательной сферы использовали следующие методики: шкала депрессии научно-исследовательского института психоневрологии им. В.М Бехтерева, шкала Спилберга, тест запоминания «10 слов» по Крепелину, пиктограмма, «Тест цветовых отношений» (ЦТО).

Количественные переменные проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое, дисперсию, ошибку и 95%-й доверительный интервал, для качественных переменных и количественных данных с ненормальным распределением – медиану. Различия между группами выявляли методами параметрической статистики по Стьюденту для несвязанных групп со статистической точностью $p < 0,05$ и с использованием поправки Бонферрони в зависимости от числа пар сравнений.

Полученные результаты статистически обработаны по программе электронных таблиц EXCEL в системе WINDOWS.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного клинического скрининг-исследования неврологического статуса выявлено 23% здоровых лиц, 28% относительно здоровых, 23% с ранними клиническими формами цереброваскулярных заболеваний (РКФ ЦВЗ) и 26% с энцефалопатией неуточненного генеза (ЭПНГ) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследованных жителей г. Экибастуз по состоянию здоровья, M ± m

Населённый пункт	Пол	Здоровые	Относительно здоровые	РКФ ЦВЗ	ЭПНГ
Экибастуз, *n* = 629	Муж, *n* = 172	47,7 ± 3,81	33,1 ± 3,59	7,6 ± 2,02	11,6 ± 4,83
	Жен, *n* = 457	13,8 ± 1,61	26,2 ± 2,06	28,9 ± 2,12	31,1 ± 2,16

При клиническом исследовании жителей г. Экибастуз с ЭПНГ были выявлены следующие неврологические синдромы: астенический – 50,2%, астено-невротический – 39,7%, астено-ипохондрический – 5,2%, астено-депрессивный – 4,9%. Наиболее распространенным среди обследованного населения г. Экибастуз являлся астенический синдром. Нужно отметить, что в мужской популяции г. Экибастуз астенический синдром встречался несколько чаще – 51,5%, чем в женской – 50%. Астено-невротический синдром наоборот чаще встречался у женщин – 39,8%, чем у мужчин – 34,5%. Также у жителей г. Экибастуз в небольшом процентном соотношении выявлены астено-ипохондрический синдром – 5,2% и астено-депрессивный синдром – 4,9% от общего числа обследованного населения.

РКФ ЦВЗ проявлялись клинически начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга с развитием синдрома вегетативной дистонии (СВД). Частота выявления СВД при РКФ ЦВЗ составила 72,3%.

В нашем исследовании в качестве основной характеристики нарушения психологической адаптации была взята тревожность. Состояние тревожности является единой психофизиологической реакцией, которая имеет психический и физиологический компонент.

Одним из важнейших факторов, которые определяют реакцию организма на те или иные воздействия или события, являются особенности личности.

Состояние тревожности – важная характеристика психического состояния.

Чем ближе тревожность к характеристике «черта» характера (личностная тревожность), тем более выражено и продолжительно её влияние на личность в целом и отдельные её проявления. Возникая при любом нарушении баланса системы между средой и человеком, тревожность является сигналом нарушения психической адаптации и адаптативных механизмов.

Проведённое исследование психического здоровья населения г. Экибастуз по шкале Спилберга выявила у мужчин и женщин умеренную личностную тревожность (74,4 % и 76,1 %) и умеренную ситуативную тревожность (65,1 и 66,5 %), показатели которых несколько выше у женщин (табл. 2).

Таблица 2

Показатели шкалы Спилберга – уровень тревожности, M ± m

Мужчины			Женщины		
ЛТ	Низкая	13,4 ± 1,4	ЛТ	Низкая	12,7 ± 1,3
	Умеренная	74,4 ± 1,8		Умеренная	76,1 ± 1,7
	Высокая	10,5 ± 1,2		Высокая	11,1 ± 1,3
РТ	Низкая	33,1 ± 1,9	РТ	Низкая	31,1 ± 1,9
	Умеренная	65,1 ± 1,9		Умеренная	66,51 ± ,9
	Высокая	1,70 ± ,5		Высокая	2,4 ± 0,6

Шкала Депрессии выявила у лиц мужского пола лёгкую депрессию (16,3 %) и субдепрессивное состояние (1,7 %), у женщин было выявлено депрессивное состояние (1,2 %), субдепрессивное состояние или маскированная депрессия (1 %) и легкая депрессия (47,7 %) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели шкалы Депрессии Научно-исследовательского института психоневрологии им. В.М. Бехтерева, M ± m

Показатели депрессии		Показатели депрессии	
Без депрессии	81,9 ± 1,5	Без депрессии	39,8 ± 2,0
Лёгкая депрессия	16,3 ± 1,5	Лёгкая депрессия	47,7 ± 2,0
Субдепрессивное состояние или маскированная депрессия	1,7 ± 0,5	Субдепрессивное состояние или маскированная депрессия	1 ± 1,3
Депрессивное состояние	0	Депрессивное состояние	1,2 ± 0,3

В «Тесте цветовых отношений» и у мужчин, и женщин преобладали утомление (51,7 и 51,4 %) и немотивированная агрессия (32,5 и 36,8 %) (табл. 4).

Таблица 4

Результат исследования методом «Тест цветовых отношений», M ± m

Пол	Астенический синдром			
	немотивированная агрессия	утомление	тревога	низкая жизненная активность
Мужчины	32,5 ± 1,9	51,7 ± 2,0	9,3 ± 1,8	6,4 ± 1
Женщины	36,8 ± 1,9	51,4 ± 2,0	7,4 ± 1,1	5,2 ± 1,0

В результате исследования функции памяти выявлено снижение фиксационной памяти и у мужчин (29,6 %), и у женщин (30,2 %), снижение опосредованной памяти 45,3 % и 61 % соответственно, появление новых вне инструкции слов у 15,7 % мужчин и у 5,9 % женщин (табл. 5). Исследование внимания и его функций было проведено методикой счет по Крепелину. У мужчин истощаемость внимания составила 56,4 %, отвлекаемость внимания–38,9 %. У женщин истощаемость внимания 51,4 %, отвлекаемость внимания 34,1 % (табл. 5).

Все эти изменения могут быть в рамках астенического синдрома. Появление новых слов в методике говорит об органической природе данной патологии.

Таблица 5

Исследования памяти методикой из 10 слов и пиктограмм и исследования внимания методикой счет по Крепелину, M ± m

	Астенический синдром				
	Методика из 10 слов и пиктограмм			По Крепелину	
Пол	снижение фиксац. памяти	снижение опосредов. памяти	появление новых слов	истощаемость внимания	отвлекаемость внимания
Мужчины	29,6 ± 1,8	45,3 ± 2,0	15,7 ± 1,5	56,4 ± 2	38,9 ± 2,1
Женщины	30,2 ± 1,9	61 ± 2,0	5,9 ± 1,0	51,4 ± 2,0	34,1 ± 1,9

Таким образом, в г. Экибастуз среди обследованных выявлено больше относительно здоровых лиц (28%) и больных (49%), среди которых как РКФ ЦВЗ, так и ЭПНГ встречались с одинаковой частотой – 23 и 26%. У больных г. Экибастуз дезадаптация функционального состояния эмоционально-личностной сферы сопровождалась только проявлениями немотивированной агрессии и у мужчин (33%), и у женщин (37%), больше страдала познавательная сфера, где у мужчин выявлено снижение фиксационной памяти до 30%, опосредованной памяти до 45,3%, истощение внимания до 56%, отвлекаемость внимания до 39%, у женщин 30, 61, 51, 34% соответственно.

Список литературы

1. Анфиногенова О.Б., Давыдов Б.И., Маштакова Е.В. Здоровье подростков в индустриальном регионе Кузбасса // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 3. – С. 29–30.

2. Большая энциклопедия психологических тестов. – М.: Эксмо, 2008. – 416 с.

3. Глебова Л.А., Алексеева Л.Д., Зайцев В.В. Особенности мониторинга за состоянием здоровья детей г. Кемерово // Гигиена и санитария. – 2004. – №6. – С. 44–45.

4. Иматуллина Г.К., Ефимцев И.А., Скорик О.А. Экологическое состояние Павлодарского региона и меры предотвращения экологического кризиса // Проблемы и перспективы современной науки: материалы четвертой межд. конф. – Томск, 2011. – Т. 3. – С. 37–41.

5. Киреев Г.В., Наврузов С.Н., Геворгян А.М. и др. Методы очистки выбросов котлоагрегатов ГРЭС от бенз(а)пирена // Гигиена и санитария. – 2002. – №2. – С. 271.

6. Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи // Гигиена и санитария. – 2003. – №1. – С. 3–10.

7. Сергеева М.В., Якушева М.Ю. Оценка риска влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения на муниципальном уровне // Гигиена и санитария. – 2010. – №1. – С. 21–23.

References

1. Anfinogenova O.B., Davydov B.I., Mashtakova E.V. *The health of the adults in the industrial region of Kuzbass – Healthcare of Russian Federation*. 2007. no. 3.

2. Great Encyclopedia of psychological tests. M.: Ecsmo, 2008. pp. 416.

3. Glebova L.A., Alekseeva L.D., Zatsev V.V. *Features of monitoring the health of children, Kemerovo – Hygiene and sanitation.* 2004. no. 6. pp. 44–45.

4. Imatullina G.K., Efimtsev I.A., Skorik O.A. *The ecological status of the Pavlodar region, and measures to prevent environmental crisis – Problems and perspectives of modern science: Math. Fourth Intl. Conf.* – Tomsk, 2011. Vol. 3. pp. 37–41.

5. Kireev, G.V., Navruzov S.N., Gevorgyan A.M. etc. *Methods for cleaning up emissions from power plant boilers and benzo (a) pyrene – Hygiene and sanitation*. 2002. no. 2. pp. 27

6. Onishchenko G.G. *The influence of the environment on human health. Unresolved issues and challenges – Hygiene and sanitation*. 2003. no. 1. pp. 3–10.

7. Sergeeva M.V., Yakusheva M.Y. *Risk assessment of the influence of pollution on human health at the municipal level – Hygiene and sanitation*. 2010. no. 1. pp. 21–23.

Рецензенты:

Газалиева Ш.М., д.м.н., профессор, заместитель директора департамента по контролю и социальной защите Министерства труда и социальной защиты по Карагандинской области г. Караганда;

Жумабекова Б.К., д.м.н., профессор, заведующая курсом профпатологии кафедры гигиены №2 Карагандинского государственного медицинского института, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 16.01.2012.

УДК 616.8-002.6:612.825.8

ПОЗДНИЙ НЕЙРОСИФИЛИС КАК ФАКТОР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

[1]Васильева О.А., [1]Кубрин Е.А., [2]Карпов С.М., [2]Шевченко П.П.

[1]Ставропольский краевой диагностический центр, Ставрополь;

[2]Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

Был обследован 71 больной с поздним нейросифилисом. Использовалось нейро психологическое тестирование, нейрофизиологические методы (Р300). Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые когнитивные изменения у больных с поздним паренхиматозным нейросифилисом, что может быть следствием более выраженного специфического дегенеративно-дистрофического процесса в тканях мозга с нарушением нейрональных пространственно-временных связей. За последнее десятилетия в Российской Федерации на фоне снижения общего уровня заболеваемости сифилисом, остается высоким удельный вес латентных форм сифилиса, в том числе и нейросифилиса. Изменения в когнитивной сфере при нейролюэсе остаются не в полнее выясненными и продолжают оставаться предметом научных дискуссий. Авторы, на основании нейропсихологического тестирования выясняют степень когнитивных расстройств. Наиболее объективным способом оценки данных расстройств явился метод вызванных потенциалов Р300. Совместное использование данных методов позволяет улучшить качество диагностики когнитивных нарушений при позднем нейросифилисе.

Ключевые слова: нейросифилис, когнитивные нарушения

LATE NEUROSYPHILIS AS FACTOR COGNITIVE OF INFRINGEMENTS

[1]Vasilyva O.A., [1]Kubrin E.A., [2]Karpov S.M., [2]Shevchenco P.P.

[1]The Stavropol regional diagnostic center, Stavropol;

The Stavropol state medical academy, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

71 patients with late neurosyphilis have been surveyed. used neuropsychological testing, neurophysiology methods (evoked potential P300). The received results have allowed to reveal the most significant cognitive changes at patient with late parenchyma neurosyphilis which can be consequence of more expressed specific is degenerate-dystrophic process in brain tissue. with infringement neuron existential communications. Over the last decade in the Russian Federation on the background to reduce the overall incidence of syphilis remains high proportion of latent forms of syphilis, including Neuroshyphilis. Changes in cognitive Neuroshyphilis are not fully clarified and are still the subject of scientific debate. The authors, based on neuropsychological testing ascertain the degree of cognitive impairment. The most objective way to evaluate these disorders was the method of evoked potentials P300. Data sharing methods can improve the quality of diagnosis of cognitive impairment in late Neuroshyphilis.

Keywords: cognitive infringements, neurosyphilis

На протяжении последних десятилетий в Российской Федерации на фоне снижения общего уровня заболеваемости сифилисом остается высоким удельный вес латентных форм сифилиса, в том числе и нейросифилиса [1, 4, 5]. Принимая во внимание давнюю историю изучения нейросифилиса, до сих пор остается много неясного в понимании патогенеза этого заболевания [2, 3]. «Нейросифилис» (НС) – собирательное обозначение поражения нервной системы при сифилитической инфекции, который может возникать в любой стадии развития этой инфекции и зависит от попадания возбудителя сифилиса (бледной трепонемы) в ткани мозга и подразумевает комплекс симптомов поражения нервной системы, которые по мере нарастания заболевания изменяются, формируя различные проявления НС [4, 5, 7]. Изменения в когнитивной сфере при нейролюэсе остаются не вполне выясненными и продолжают оставаться предметом научных дискуссий [1, 4, 5, 6, 7] с учетом того, что изменения в данной сфере являются основным критерием качества жизни больного. Данное положение определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: дать оценку состоянию когнитивных функций у больных с поздним нейросифилисом.

Материалы и методы исследования

Под амбулаторным наблюдением с установленным диагнозом «поздний нейросифилис» находилось 71 больной. Средний возраст мужчин и женщин составлял 45,85 ± 2,6 и 44,3 ± 2,3 лет соответственно. Следует отметить, что самым молодым пациентом был мужчина в возрасте 24 лет, самым старшим – мужчина 66 лет. Было отмечено, что средняя продолжительность заболевания при позднем нейросифилисе составила 10,7 ± 1,9 лет, у женщин 10,2 ± 0,9 лет, у мужчин 11,1 ± 1,1. Нами было отмечено, что наиболее часто среди наблюдаемых форм позднего нейросифилиса встречались поздний скрытый («асимптомный») сифилитический менингит (ПССМ) – 40 человека, сифилитическая энцефалопатия (СЭ) («прогрессивный паралич помешанных») – 11 человек и сифилитическая миелопатия (СМП) («спинная сухотка») – 13 больных. Наименее часто встречался поздний менинговаскулярный сифилис (ПМВС) – у 7 пациентов.

Оценку когнитивных функций у больных с поздним НС проводили с помощью нейропсихологических методик: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE – Mini Mental State Examination, M.F. Folstein et al., 1975) и батареи лобных тестов (FAB – Frontal Assessment Battery, B. Dubois et al.,

1999) с оценкой концептуализации, беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора, исследованием хватательных рефлексов. Применение шкалы FAB в качестве дополнительного нейропсихологического теста было использовано нами вследствие того, что чувствительность MMSE теста невелика при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или при деменциях с преимущественным поражением лобных долей головного мозга.

Исследования когнитивных нарушений во всех случаях верифицировались с показателями когнитивной волны P300, результаты которой использовались в интерпретации когнитивных нарушений при различных формах позднего нейросифилиса. Методика P300 основывается на подаче в случайной последовательности серии двух слуховых стимулов, среди которых есть незначимые и значимые, отличающиеся по параметрам друг от друга, на которые испытуемый должен реагировать.

P300 возникает вследствие активности, по меньшей мере двух генераторов, локализованных в медиальных отделах височной области. Условия, применяемые в нашей лаборатории:

– стимуляции-бинауральная;
– длительность стимула – 50 мс;
– интенсивность – 70 дБ;
– период между стимулами – 1 с;
– частота тона: для значимого – 2000 Гц, вероятность 20–30 %, для незначимого –1000 Гц, вероятность 70–80 %.

Нами применялась стимуляция случайно возникающего слухового стимула с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых стимулов мишеней – target) и частых (незначимых, стандартных) событий. Автоматически производится раздельное усреднение частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы. Возникновение в серии значимого и незначимого стимула – псевдослучайно и на каждые 5 незначимых появляются 1–2 значимых стимула. Ответы на звуковой стимул наиболее выражены в лобно-центральной и теменной области, поэтому нами для их выделения использовались электроды C3 и C4. Отведение относительно ипсилатерального ушного электрода A1 или A2. Заземляющий электрод – Fpz. Чувствительность – 20 мкВ/дел. Частотная полоса 0,1–30 Гц, переходное сопротивление электродов не выше 10 кОм. Условия усреднения: эпоха анализа – 500 мс. Число усреднений для значимых стимулов не менее 30. Автоматически производится раздельное усреднение частые – незначимые и редкие – опознаваемые значимые стимулы. Положение больного сидя с закрытыми глазами. Предварительно больным давалась инструкция считать число предъявленных значимых стимулов.

Исследование проводилось на приборе «Нейрон-Спектр-3М» фирмы «НейроСофт» с компьютерной обработкой.

Для статистической обработки использовался критерий достоверности по Стьюденту. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нейропсихологическое тестирование (НПТ), проведенное у наблюдаемой группы больных с поздним нейросифилисом, позволило выявить следующие результаты. По краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) суммарный балл для всей совокупности больных составил 22,4 ± 0,59, что соответствует деменции легкой степени выраженности.

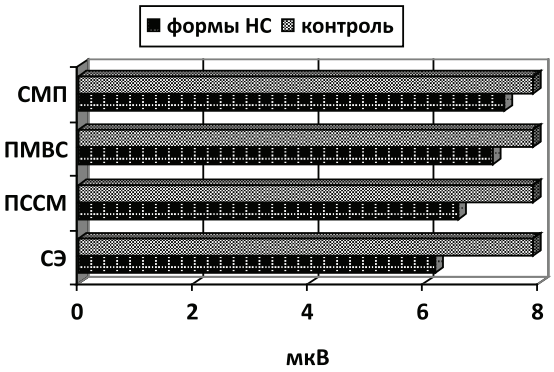
Наиболее грубые отклонения в когнитивном статусе, соответствующие деменции умеренной степени выраженности, были выявлены при СЭ и ПССМ (14,2 ± 1,36 и 21,2 ± 1,09 балла по MMSE соответственно, $p < 0,01$). При поздних мезенхимных формах нейросифилиса (сифилитическая миелопатия, поздний менинговаскулярный сифилис) нарушение когнитивных функций практически не наблюдалось (25,1 ± 1,78 и 27,1 ± 2,11 балла по MMSE).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) выявила в целом у всей когорты больных с поздним НС легкие когнитивные нарушения (14,28 ± 0,29). При этом у больных с сифилитической энцефалопатией и при позднем скрытом сифилитическом менингите диагностировалась деменция лобного типа (10,2 ± 0,11 и 11,8 ± 0,44 балла соответственно, $p < 0,01$), что дополняет показатели шкалы MMSE для этих форм позднего нейросифилиса и характеризует их как формы с наиболее грубым когнитивным дефицитом. При поздних мезенхимных формах нейросифилиса (ПССМ, ПМВС) показатели когнитивных функций были близки к норме (17,07 ± 0,14 и 17 ± 0,32 балла соответственно, $p < 0,01$).

Проведенное нейрофизиологическое исследование когнитивной волны P300 в исследуемой когорте больных выявило достоверное ($p < 0,05$) увеличение латентного периода (ЛП), которое составило 308,2 ± 2,11 мс в сравнении с контрольной группой (304,6 ± 2,42 мс). Нами было отмечено, что наиболее выраженные изменения P300 достоверно были выделены у больных с сифилитической энцефалопатией ($p < 0,01$) – 311,2 ± 2,74 мс и ПССМ ($p < 0,05$) – 309,1 ± 3,61 мс. Возможно, данный факт может быть объяснен тем, что в формировании когнитивной волны участвуют различные структуры головного мозга и в этой связи патологические изменения при данных формах НС, происходящие в ЦНС, «выключают» из процесса восприятия и анализа информации отдельные области и регионы, тем самым меняя временные и пространственные показатели когнитивной волны.

Показатели амплитуды волны P300 по результатам исследования позволяли су-

дить о снижении корковой активности при НС, где было отмечено, что у больных с СЭ амплитуда ответа была снижена и составила 6,2 ± 2,48 мкВ. При ПССМ данный показатель также был снижен и равнялся 6,6 ± 2,41 мкВ (контрольная группа 7,9 ± 1,98 мкВ). При других клинических формах показатели амплитуды были изменены незначительно. Результаты характеристик амплитуды волны Р300 представлено на рисунке.



Амплитудные показатели волны Р300 при разных формах нейросифилиса в мкВ

Был проведен корреляционный анализ, который выявил положительную связь зависимости низкого балла нейропсихологического тестирования на увеличении латентного периода ($r = +0{,}39 \pm 0{,}16$). Выявленная закономерность свидетельствует о том, что чем значительнее нарушения в сфере познавательных/когнитивных процессов, тем сильнее протекают аксональные нарушения, в структурах ЦНС при НС.

Учитывая данные собственных наблюдений, а также данные литературы, увеличение ЛП и снижение амплитуды Р300 необходимо рассматривать как чувствительный индикатор когнитивных нарушений при НС. Отклонения показателей когнитивной волны следует связывать с затруднением процессов дифференцировки и опознания сигналов, нарушением механизмов оперативной памяти и направленного внимания, а также снижение концентрации обследуемого. В этой связи полученные результаты нейрофизиологического тестирования свидетельствуют о достоверных изменениях в деятельности высшей корковой деятельности. Следует отметить, что все больные с разными формами НС являются молодыми людьми, трудоспособного возраста, и выявленные изменения значительно влияют на качество жизни данной категории больных.

Таким образом, результаты исследований позволили сделать вывод о том, что когнитивные функции у больных с поздним НС достоверно изменены и находятся на уровне деменции легкой степени выраженности (по шкале MMSE), что нашло подтверждение в показателях нейрофизиологического исследования.

Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые когнитивные изменения у больных с поздним паренхиматозным НС, что может быть следствием более выраженного специфического дегенеративно-дистрофического процесса в тканях мозга с нарушением нейрональных пространственно-временных связей, приводящих к затруднению в сфере перцептивно-психической деятельности больного с НС.

Учитывая, что на современном этапе течение поздних форм НС носит стертый, асимптомный характер, использование НПТ в совокупности с нейрофизиологическими методами исследования могут явиться более объективными способами выявления когнитивных нарушений, чем попытка на клиническом этапе ориентироваться на характерные симптомы поздних проявлений нейросифилитической энцефалопатии, где клиническая картина может симулировать любую психоневрологическую симптоматику, что зачастую ведет к неверному диагнозу и, как следствие этого, к ошибочной терапии. В свою очередь использование вызванных когнитивных мозговых потенциалов в неврологической практике может качественно изменить тяжелые последствия неврологической патологии у больных с поздними проявлениями нейросифилиса, позволяя в более ранние сроки проводить целенаправленную терапию на устранение неврологического дефицита.

Список литературы

1. Когнитивные и психические нарушения при нейросифилисе / И.В. Дамулин, С.А. Яворская, Е.О. Нам, А.Г. Левченко, М.В. Тушканова // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 36–41.

2. К вопросу диагностики нейросифилиса / Х.С. Фахретдинова, Г.Г. Денисламов, Н.Р. Бурханова и др. // Социально-значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика: материалы 8-й науч.-практ. конф. ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2008. – С. 59.

3. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Прогрессирующий паралич: клинико-серологические параллели и лечение // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 45–50.

4. Казиев А.Х., Карпов С.М., Кубрин Е.М. Показатели когнитивных функций мозга при нейросифилисе.// Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2010. – №2. – С. 43–45.

5. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении / под ред. А.В. Самцова. – СПб., 2006. – 126 с.

6. Родиков М.В., Шпрах В.В. Состояние когнитивного статуса у больных с поздним нейросифилисом // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 128–130.

7. Хронический сифилитический менингоэнцефалит с нормотензивной гидроцефалией («прогрессирующий энцефалит») / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, И.Ю. Савушкина, Е.В. Подчуфарова, В.В. Захаров, Д.А. Степкина, Т.Е. Шмидт, А.Г. Левченко // Неврологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 34–41.

8. Grivois J.P., Caumes E. When to think about neurosyphilis? // Rev. Prat. – 2004. – Vol. 54, № 4. – P. 396–399.

9. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis / C.H. Lee, W.C. Lin, C.H. Lu, J.W. Liu // Neurologist. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 95–97.

References

1. Damulin I.V., Yavorskaya S.A., Nam E.O., Levchenko A.G., Tushkanova M. H. *Kognitivnie i psihicheskie narushenia pri neyrosifilise – Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2006. T. 11. no. 4. pp. 36–41.

2. *K voprosu diagnostiki neyrosifilisa* / Ch.C. Fahredinnova, G.G. Denislamov, H.R. Burhanova – *Socialno-znachimie zabolevania v dermatovenerologii. Diagnostika, terapia, profilaktika: mater.* 8-й nauch.-prakt. Konf. MMA im. I.M. Sechenova. M., 2008. pp. 59.

3. Krasnoselskih T.V., Sokolovskiy E.V. *Progressiruyuchiy paralich: kliniko-serologicheskie paraleli i lechenie – Vestn. dermatologii i venerologii*. 1998. no. 1. pp. 45–50.

4. Kaziev A.H., Karpov S.M., Kubrin E.M. *Pokazateli kognitivnih funkciy mozga pri neyrosifilise – Prakticheskaya nevroogiya I neyroreabilitaciya*. 2010. no. 2. pp. 43–45.

5. *Neyrosifilis. Sovremennie predstavlenia o diagnostike* I lechenii. Pod redakciey A.V. Samcova, SPb., 2006. 126 p.

6. Rodicov M.V., Shprah V.V. *Sostoyanie kognitivnogo statusa u bolnih s pozdnim neyrosifilisom – Sibirskiy medicinskiy Zhurnal*. 2009. no. 7. pp. 128–130.

7. Yahno N.N., Damulin I.V., Savushkina I.U., Podchufarova E.V., Zaharov V.V., Stepkina D.A., Shmidt T.E., Levchenko A.G. *Hronicheskiy sifiliticheskiy мeningoencefalit s normotenzivnoy gidrocefaliey («progressiruyuchiy encefalit») – Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2009. no. 4. pp. 34–41.

8. Grivois J.P., Caumes E. *When to think about neurosyphilis? – Rev. Prat*. 2004. Vol. 54, no. 4. pp. 396 399.

9. Lee C.H., Lin W.C., Lu C. H., Liu J. W. *Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis – Neurologist*. 2009. Vol.15, no. 2. pp. 95–97.

Рецензенты:

Таран Т.В., д.м.н., зав. лабораторией, Ставропольского противочумного института, г. Ставрополь;

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

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.

УДК 6181-076 -023

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Гейдарова Н.Ф.

Женская консультация №1, Азербайджан, e-mail: khalafli@mail.ru

Приведенные данные показали, что именно потоковый индекс (FI) в центральных участках плацент является дополнительным критерием наличия плацентарной недостаточности в III триместре беременности. Критическое его значение составляет 35,5. Если при допплеровском исследовании внутриплацентарного кровотока в III триместре беременности значение FI в центральном участке плаценты меньше или равно 35,5, то можно сделать вывод о наличии плацентарной недостаточности. Чувствительность метода составляет 70,0 %; специфичность – 76,7 %; предсказательная ценность положительного результата – 75,0 %; предсказательная ценность отрицательного результата – 71,9 %; общая точность предсказания – 73,3 %. Полученные данные показали, что с увеличением срока физиологической беременности наблюдается усиление плацентарного кровотока во всей плаценте, а улучшение васкуляризации – только в центре. Кроме того, нарастают различия допплерометрических показателей внутриплацентарного кровотока между центром и периферией с максимальными значениями в центре. На основании комплексного исследования плацентарной функции, включающего допплерометрию в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и внутриплацентарного кровотока, патогенетически обоснован неинвазивный алгоритм ультразвукового обследования беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, энтеровирусные инфекции, беременность

FUNCTIONAL CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF PLACENTARY INSUFFICIENCY AT ENTEROVIRUS INFECTIONS

Gejdarova N.F.

Female consultation №1, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

The cited data have shown, what exactly stream the index (FI) in the central sites of placenta is additional criterion of presence of planetary insufficiency in III trimester of pregnancy. Its critical value makes 35,5. If at Doppler research of an intraplacentary blood-groove in III trimester of pregnancy value FI in the central site of a placenta is less or equally 35,5 it is possible to draw a conclusion on presence of placentary insufficiency. Sensitivity of a method makes 70,0 %; specificity – 76,7 %; predictive value of positive result – 75,0 %; predictive value of negative result – 71,9 %; the general accuracy of a prediction – 73,3 %. The obtained data have shown, that with increase in term of physiological pregnancy strengthening of a placentary blood-groove in all placenta, and improvement blood supply only in the centre is observed. Distinctions Doppler indicators of an intraplacentary blood-groove between the centre and periphery with the maximum values in the centre besides, accrue. On the basis of the complex research of placentary function including Doppler metrical in the main arteries of functional system mother-placenta-child and an intraplacentary blood-groove, pathogenesis the noninvasive algorithm of ultrasonic inspection of the pregnant women having placentary insufficiency or risk of its development is proved.

Keywords: placenta insufficiency, enterovirus infections, pregnancy

Вполне вероятно, что заболеваемость энтеровирусными инфекциям во время беременности достаточно высока (как и в целом по популяции), особенно во время периодов эпидемических вспышек заболевания [1, 2]. Инфицирование плаценты и передача вируса к плоду возможна во время периода вирусемии. Плод инфицируется гематогенным путем из плаценты или при заглатывании инфицированных амниотических вод [4, 6]. К счастью, внутриутробное инфицирование плода встречается редко, и даже в периоды выраженных эпидемий не отмечается рост врожденных пороков развития плода. Однако есть сообщения об осложнениях беременности и внутриутробной гибели плодов у женщин с перенесенной энтеровирусной инфекцией [3, 5]. Кроме того, персистирующая энтеровирусная инфекция способствует привычному невынашиванию беременности, развитию фетоплацентарной недостаточности и внутриутробному инфицированию плода.

В настоящее время основным инструментальным методом диагностики плацентарной недостаточности при беременности является ультразвуковая фетометрия и допплерометрия кровотока в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод. Как известно, индексы резистентности в артериях пуповины отражают сопротивление кровотоку от тела плода, а единственным периферическим звеном для артерий пуповины являются сосуды плаценты. Следовательно, по значениям этих индексов можно косвенно судить о состоянии внутриплацентарных сосудов. Внедрение в клиническую практику современных ультразвуковых приборов позволило проводить объемную реконструкцию внутриплацентарных сосудов для непосредственного анализа кровотока в них.

В связи с этим **целью** данного исследования является разработка патогенетически обоснованного алгоритма ультразвукового обследования беременных с энтеровирус-

ной инфекцией, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведен анализ течения беременности и родов у 72 беременных, которые составили 2 группы: I группу (основную) – 50 пациенток со смешанной энтеровирусной инфекцией (ЭВИ); II группу (контрольную) – 22 беременных с урогенитальной инфекцией (УГИ) без ЭВИ. Пациентки обеих групп не имели достоверных различий в возрасте. В обеих группах доминировали пациентки в возрасте 26–35 лет.

Все пациентки контрольной группы были обследованы в динамике беременности с 12 недель через 4 недели до родоразрешения. При каждом посещении проводилось стандартное акушерское обследование, ультразвуковое исследование, включающее фетометрию (таблицы Медведева М.В. и Юдиной Е.В., 1999), допплерометрию кровотока в основных артериях функциональной системы мать-плацента-плод (таблицы Медведева М.В. и Юдиной Е.В., 1999; Павлова Н.Г. и соавт., 2007), допплеровское исследование внутриплацентарного кровотока при объемной реконструкции изображения (Титченко Л.И. и соавт., 2003) с расчетом индекса васкуляризации (VI), потокового индекса (FI) и васкуляризационно-потокового индекса (VFI).

Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы.

1 подгруппу составили 38 пациенток, у которых плацентарная недостаточность развилась на фоне экстрагенитальной патологии и/или гестоза легкой степени тяжести – 7 баллов и менее по шкале Г.М. Савельевой (2000).

2 подгруппу составили остальные 12 пациенток, имевших тяжелый гестоз с выраженным гипертензивным синдромом, – 12 баллов и более по шкале Г.М. Савельевой. Все беременные основной группы были однократно обследованы в III триместре беременности и родах аналогично пациенткам группы сравнения.

Ультразвуковые исследования были проведены на ультразвуковом диагностическом приборе Voluson-730 Expert (General Electric, США) с допплеровским блоком, позволяющим осуществлять триплексное сканирование: ультразвуковое изображение в В-режиме, цветное допплеровское картирование кровотока в исследуемом сосуде и одновременную регистрацию допплерограммы. Использовали трансабдоминальный конвексный датчик с частотой 2–9 МГц, работающий в импульсном режиме, а также специализированный трехмерный датчик и программу VOCAL.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди осложнений беременности угроза прерывания во II триместре в 2,2 раза чаще наблюдалась у беременных 1 основной подгруппы при сопоставлении с группой сравнения ($\chi^2 = 5{,}27$; $p = 0{,}07$). Частота гестоза легкой степени у беременных 1 подгруппы составила 68,8%. У беременных 2 основной подгруппы наблюдался гестоз тяжелой степени или преэклампсия с высокой стойкой гипертензией, превышающей 160/100 мм рт. ст. У всех беременных контрольной группы произошли срочные роды (39,6 ± 0,3 недели), большинство (84,6%) – через естественные родовые пути. У 21,9% женщин 1 основной подгруппы состоялись преждевременные роды (34,0 ± 0,8 недели), в половине всех случаев – путем операции кесарева сечения. Во 2 основной подгруппе только одна беременная была родоразрешена в срок, а остальные – преждевременно в 32,8 ± 0,9 недели. Все пациентки этой подгруппы были родоразрешены оперативным путем.

Масса и рост доношенных детей у пациенток 1 основной подгруппы были достоверно меньше аналогичных показателей новорожденных у женщин группы сравнения ($t = 6{,}94$; $p < 0{,}001$ и $t = 5{,}48$; $p < 0{,}001$, соответственно). У недоношенных новорожденных 1 и 2 основных подгрупп масса и рост были одинаковы.

По результатам ультразвуковой фетометрии гипотрофия плода была выявлена у 69,2% беременных основной группы: из них у 40,7% – симметричной формы, у 59,3% – асимметричной. При этом у 12,8% женщин гемодинамические нарушения плацентарного кровообращения в момент исследования отсутствовали, однако их плоды имели гипотрофию. Нарушения кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод I степени были обнаружены у 30,8% пациенток, II степени – у 17,9%, III степени – у 23,1%, критические нарушения кровотока – у 15,4%. У пациенток основной группы плацентарная недостаточность была диагностирована с 33,9 ± 0,5 недель, а ее продолжительность до родоразрешения составила 3,5 ± 0,4 недели.

Учитывая разную функциональную значимость центральной и периферической зон плаценты, сначала мы сравнили значения допплерометрических параметров в разных участках плаценты с 20-й недели физиологической беременности. Обнаружено, что с увеличением ее срока увеличивались различия показателей внутриплацентарного кровотока между центром и периферией плацент, и с 32-й недели беременности, как видно из табл. 1, они становились наибольшими.

Таким образом, с увеличением срока физиологической беременности наблюдается усиление плацентарного кровотока во всей плаценте, а улучшение васкуляризации – только в центре. Кроме того, нарастают

различия допплерометрических показателей внутриплацентарного кровотока между центром и периферией с максимальными значениями в центре. Сопоставление средних показателей внутриплацентарного кровотока (VI, FI, VFI) у пациенток основной группы и группы сравнения в III триместре беременности представлены в табл. 2.

Таблица 1

Показатели внутриплацентарного кровотока у пациенток контрольной группы в III триместре беременности

Срок беременности, нед.	Показатель	Участок плаценты		
		краевой	парацентральный	центральный
32 (n = 22)	VI	3,74 ± 0,81	5,03 ± 1,15	7,49 ± 1,28**
	FI	34,03 ± 1,87	35,45 ± 1,78	40,78 ± 1,60*°
	VFI	1,41 ± 0,34	2,06 ± 0,50	3,16 ± 0,60*
36 (n = 18)	VI	6,57 ± 1,17	8,46 ± 1,77	10,21 ± 2,07*
	FI	33,68 ± 0,87	35,93 ± 1,43*	38,39 ± 1,56*
	VFI	2,28 ± 0,42	3,40 ± 0,94	4,11 ± 0,88*
40 (n = 12)	VI	3,67 ± 1,33	5,37 ± 1,67*	10,49 ± 2,30*°
	FI	31,71 ± 1,88	34,24 ± 1,23	43,92 ± 4,50*
	VFI	1,38 ± 0,53	2,0 ± 0,66*	5,01 ± 1,43*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ относительно краевого участка плаценты, ° $p < 0,05$ относительно парацентрального участка плаценты.

Таблица 2

Сопоставление показателей внутриплацентарного кровотока (VI, FI, VFI) в III триместре беременности у пациенток сравнения основной группы и группы сравнения

Показатель	Участок плаценты	Группы	
		контрольная (n = 22)	основная (n = 50)
VI	Краевой	5,0 ± 0,69	6,30 ± 0,97
	Парацентральный	6,60 ± 0,96	5,90 ± 0,82
	Центральный	9,37 ± 1,12	7,24 ± 1,19
FI	Краевой	33,35 ± 0,82	32,60 ± 0,78
	Парацентральный	35,38 ± 0,88	32,50 ± 0,77*
	Центральный	40,48 ± 1,36	33,43 ± 1,04**
VFI	Краевой	1,80 ± 0,26	2,18 ± 0,33
	Парацентральный	2,63 ± 0,47	2,04 ± 0,31
	Центральный	4,0 ± 0,54	2,61 ± 0,47*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ относительно группы сравнения.

Из табл. 2 видно, что значения FI в плацентах беременных сопоставляемых групп достоверно различались в центральных ($t = 4,03$; $p < 0,001$ и $U = 240,00$; $p < 0,001$) и парацентральных участках ($t = 2,61$; $p < 0,05$ и $U = 348,00$; $p < 0,05$). У пациенток основной группы они были на 17 и 8% соответственно меньше, чем у беременных группы сравнения. Кроме того, у пациенток основной группы VFI был на 35% меньше, чем у беременных группы сравнения ($t = 2,08$; $p < 0,05$ и $U = 337,00$; $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при плацентарной недостаточности снижение кровообращения, особенно в центральной части плаценты, обусловлено уменьшением потока крови через исходное число сосудов. Выявлена прямая зависимость между VI и FI в центральных ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и парацентральных ($r = 0,35$; $p < 0,05$) участках плацент.

Заключение

Приведенные данные показали, что именно потоковый индекс (FI) в центральных участках плацент является дополнительным критерием наличия плацентарной недостаточности в III триместре беременности. Критическое его значение составляет 35,5. Если при допплеровском исследовании внутриплацентарного кровотока в III триместре беременности значение FI в цен-

тральном участке плаценты меньше или равно 35,5, то можно сделать вывод о наличии плацентарной недостаточности. Чувствительность метода составляет 70,0%; специфичность – 76,7%; предсказательная ценность положительного результата – 75,0%; предсказательная ценность отрицательного результата – 71,9%; общая точность предсказания – 73,3%. На основании комплексного исследования плацентарной функции, включающего допплерометрию в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод и внутриплацентарного кровотока, патогенетически обоснован неинвазивный алгоритм ультразвукового обследования беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития. На протяжении второй половины физиологической беременности увеличиваются значения допплерометрических показателей внутриплацентарного кровотока: потокового индекса (FI) в центральных, парацентральных и краевых участках, васкуляризационного (VI) и васкуляризационно-потокового (VFI) индексов только в центральных участках плаценты, что свидетельствует об усилении с увеличением срока беременности плацентарного кровотока преимущественно за счет центральной зоны плаценты.

Показано, что с увеличением срока физиологической беременности происходит усиление кровотока во всех отделах плацент, а увеличение васкуляризации только в центре. Выявлено, что на протяжении второй половины физиологической беременности увеличиваются значения показателей потокового индекса (FI) в краевых, парацентральных и центральных участках плаценты, а васкуляризационного (VI) и васкуляризационно-потокового (VFI) индексов – только в ее центральных участках. У беременных, имеющих плацентарную недостаточность или риск ее развития, помимо допплерометрического исследования кровотока в магистральных сосудах функциональной системы мать-плацента-плод, целесообразно проводить допплерометрическое исследование внутриплацентарного кровотока при объемной реконструкции изображения.

Список литературы

1. Алешкин В.А., Афанасьев С.С. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. – 2004. – №6. – С. 10–16.

2. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – №7. – С. 11–20.

3. Новые подходы к лечению беременных из групп риска по внутриутробной инфекции / Т.С. Качалина, Н.Ю. Каткова, Г.О. Гречканев, С.В. Пак, А.В. Сошников // Сборник трудов кафедры акушерства и гинекологии, посвященный 100-летию С.С. Добротина. – Н. Новгород, 2006. – С. 91–96

4. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Monte N. Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // Br.J. Med. – 2009. – Vol 308, №1. – P. 295–298.

5. Kozovsky I. Cesarean section in modern obstetrics and methods of prophylaxis of prospective sepsis // Akush. Ginecol (Sofia). – 2007. – Vol 39, №3. – P. 3–6.

6. Perez A., Labbok M.H., Gueenan J.T. Infection control // Lancet. – 2006. – Vol 339, №4. – P. 968–070.

References

1. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S. *Sostojanie immunnoj sistemy u beremennyh i novorozhdennyh gruppy vysokogo riska po vnutriutrobnomu inficirovaniju – Rossijskij vestnik perinatalogii i pediatrii,* 2004, no. 6, pp. 10–16.

2. Ignatko I.V., Rybin M.V., Dubolazov V.D. *Profilaktika placentarnoj nedostatochnosti u beremennyh gruppy vysokogo riska – Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2006, no. 7, pp. 11–20.

3. Kachalina T.S., Katkova N.Ju., Grechkanev G.O., Pak S.V., Soshnikov A.V. *Novye podhody k lecheniju beremennyh iz grupp riska po vnutriutrobnoj infekcii / Sbornik trudov kafedry akusherstva i ginekologii, posvjawen-nyj 100-letiju S.S. Dobrotina-g*. N.Novgorod, 2006, pp. 91–96.

4. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Monte N. *Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage – Br.J. Med*., 2009, vol 308, no. 1, pp. 295–298.

5. Kozovsky I. *Cesarean section in modern obstetrics and methods of prophylaxis of prospective sepsis – Akush. Ginecol (Sofia),* 2007, vol 39, no. 3, pp. 3–6.

6. Perez A., Labbok M.H., Gueenan J.T. *Infection control – Lancet*, 2006, vol 339, no. 4, pp. 968–070.

Рецензенты:

Агаев И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии АМУ, Министерства здравоохранения Азерб. Республики, г. Баку;

Нифтуллаев М.З., д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии АМУ, Министерства здравоохранения Азерб. Республики, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.

УДК 616. 13-004. 6-092-071 (045)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: elvirinka-85@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания сегодня – актуальная проблема мировой и национальной медицинской практики. Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, рост артериальной гипертензии, раннее развитие атеросклероза, распространенность факторов риска диктует необходимость изучать ранние маркеры повреждения сердечно-сосудистой системы у людей молодого и среднего возраста. В обзоре рассматривается современный взгляд на механизмы развития атерогенеза и возможности ранней диагностики атеросклероза. Представлено как традиционное определение дислипидемии, микроальбумиурии, протеинурии, так и исследование содержания различных маркеров воспаления, склерозирования, ангиогенеза, а также толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время рассматриваются такие маркеры повреждения эндотелия и факторы воспаления, как ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, оксид азота, МСР-1, ФРЭС, эндотелин-1, С-реактивный белок, натрийуретический пептид. Выявление ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы позволит сформировать группы риска и своевременно организовать проведение профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания, еще до развития органических изменений в органах и системах уже на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ключевые слова: теории атерогенеза, факторы риска, предикторы сосудистых нарушений, молекулярные маркеры воспаления и ангиогенеза

PATHOGENETIC BASES AND MODERN APPROACHES TO EARLY TO DIAGNOSTICS OF THE ATHEROSCLEROSIS

Dzhanaeva E.F., Shemetova G.N., Shirshova S.A.

SaratovStateMedicalUniversityn.a V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elvirinka-85@mail.ru

Cardiovascular pathology today actual problem world and national medical practical persons. High death-rate from cardiovascular pathology, growing arterial hypertension, early development atherogenesis, wide spreaded factor of the risk dictates need to study the early markers of the damage of the cardiovascular system beside people young and average age. The modern glance is considered In review on mechanisms of the development atherogenesis and possibility of the early diagnostics atherosclerosis. It Is Presented as traditional determination of dislipidemias, microalbuminuria, proteinuria and maintenances of different markers of an inflammation is presented in a review, fibrogenesis and angiogenesis, and also thickness of the complex intim-media of carotids. As predictors atherogenesis are at present considered such markers of the damage endothelium and factors of the inflammation, as IL-1β, IL-6, FNT- α, oxides of the nitrogen, MCP-1, FRES, endotelin-1, C- reactive protein, sodiumuretic peptide. Discovery early marker damages of the cardiovascular system will allow to form the groups of the risk and in good time organize undertaking preventive action on early stage of the disease, else before development of the organic changes to organ and system on outpatient therapy stage already.

Keywords: the theories aterogenesis, risk factors, harbingers of the vascular infringements, molecular markers of the inflammation, fibrogenesis and angiogenesis

Проблема борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным образом обусловленными атеросклерозом, была и остается одной из приоритетных задач не только национальной, но и мировой медицинской практики. Очевидно, что успех профилактических и лечебных мероприятий в значительной степени зависит от четкого представления об этиопатогенезе, раннего выявления заболевания, лучше на донозологических стадиях процесса.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенеза наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологии (ИБС, артериальной гипертензии, цереброваскулярных болезней), остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся прежде всего разработки методов ранней диагностики атеросклероза.

Многолетние исследования различных сторон атеросклеротического процесса способствовали накоплению огромного фактического материала, свидетельствующего о том, что атеросклероз, несмотря на четкие морфологические изменения со стороны сосудистой системы, является системным заболеванием. Об этом свидетельствуют выраженные изменения со стороны основных видов обмена большинства органов и систем при атеросклерозе. Значительный вклад в изучение этиологии и патогенеза атеросклероза внесли отечественные ученые, что нашло отражение в фундаментальных трудах и монографиях Н.Н. Аничкова, Г.Ф. Ланга, А.Л. Мясникова, Б.В. Ильинского, Б.Л. Кушелевского, П.Е. Лукомского, А.Н. Климова, И.Е. Ганелиной, Л.С. Шварца, Ю.М. Лопухина, Е.И. Чазова, Р.Г. Оганова и многих других.

Несомненными достижениями медицинской науки являются признание атеросклероза болезнью, а не физиологическим этапом старения; выделение в клинике двух стадий – ранней (функциональной) и поздней (склеротической); установление возможности обратного развития атеросклеротического процесса.

По мере накопления экспериментальных данных возникали различные гипотезы об этиологии атеросклероза и менялись представления о его патогенезе. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как о мультифакторном заболевании. На протяжении последних трех десятилетий активно изучались роль нарушения липидного обмена, нейрогуморальных, иммунных механизмов патогенеза, конституционально-генетические предпосылки развития атеросклероза с целью разработки и дальнейшего совершенствования средств и методов диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В результате программных научных исследований были получены уникальные материалы фундаментального и прикладного значения, переоценить которые фактически невозможно и в настоящее время.

В соответствии с современными данными в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии) участвует несколько групп факторов: дислипидемия, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, нарушения коагуляционной системы, процессы воспаления, микроальбуминурия, протеинурия, нарушение углеводного обмена [1, 5, 9].

Все существующие в настоящее время теории атерогенеза укладываются в рамки двух концепций: одна из них – липидно-инфильтрационная теория, предложенная Н.Н. Аничковым, А.Л. Мясниковым и Б.В. Ильинским, исходит из того, что развитие атеросклероза связано с нарушением липидного обмена, а также некоторых белков (фибриногена плазмы крови); другая концепция объединяет теории, в которых главное значение придается изменениям клеточных, соединительнотканных и других структур артериальной стенки. При этом существующие теории не являются взаимоисключающими.

Хорошо известно, что определение таких традиционных факторов риска, как содержание в плазме холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), не всегда дает объективную картину вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой популяции. Описаны многочисленные случаи возникновения кардиологических заболеваний при подпороговом содержании общего холестерина и ЛПНП. У ряда пациентов инфаркт миокарда возникает без предшествующих проявлений ишемической болезни; более того, у значительного числа пациентов первым проявлением коронарного атеросклероза становится внезапная смерть от инфаркта миокарда без каких-либо предшествующих симптомов. Это свидетельствует о том, что существующие способы оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний традиционными методами занижены, и назрела потребность дополнительных исследований для определения риска в популяции, которая кажется здоровой. В совокупности эти факты диктуют необходимость создания системы раннего выявления кардиоваскулярного риска, в связи с этим постоянно ведется поиск биомаркеров, определение которых позволило бы с большей долей вероятности получить информацию о наличии сбоя на доклиническом этапе формирования сердечно-сосудистой патологии. Такая информация будет иметь огромную профилактическую значимость, поскольку дает возможность ранней донозологической диагностики сердечно-сосудистой патологии и своевременной организации соответствующих профилактических мер уже на амбулаторном этапе. Всё это позволяет говорить о формировании «предиктивной медицины» как важнейшего направления профилактической медицины в целом [6]. В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время рассматриваются такие маркеры повреждения эндотелия и факторы воспаления, как ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, оксид азота, МСР-1, ФРЭС, эндотелин-1, С-реактивный белок, натрийуретический пептид.

По мнению американского исследователя Росса, инициирующим моментом к формированию атеросклеротической бляшки служит повреждение эндотелия. Под повреждением эндотелия понимается его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезивности, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов [2, 3]. Эндотелий сосудов при физиологических условиях продуцирует факторы, которые непрерывно связаны с гомеостазом, фибринолизом, нарушением сосудистого тонуса и проницаемостью сосудов, синтезом факторов роста и т.д. Одним из таких веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор Виллебранда. В случае повреждения клетки эндотелия освобож-

дение фактора Виллебранда увеличивается, что дает основание предложить использовать его в качестве индикатора нарушения эндотелиальной и эндокардиальной дисфункции. Нарушения функции эндотелия преходящи и являются результатом нарушений в клетках как коагуляции, так и фибринолиза, что, в свою очередь, предполагает связь этих последних нарушений с тромбообразованием и развитием атеросклероза. Проявления дисфункции эндотелия связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин – PGI), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А2, супероксид-анион). Основная защитная роль в интактном эндотелии отведена NO, обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, а также агрегации тромбоцитов, антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Следует подчеркнуть, что в интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда, так называемое напряжение сдвига (shear stress). Синтез NO осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтетазы (фермента, секретируемого клетками эндотелия под воздействием ламинарного тока крови), а также химических медиаторов – таких как ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия.

В исследованиях Лутай М.И., 2004 г. установлено, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по данным «манжеточной» пробы и уровень эндотелина-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Повышение уровня эндотелина-1 превышало почти в 2 раза контрольные цифры как у больных со стабильной ($P < 0,05$), так и у пациентов с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией ($P < 0,01$). Следовательно, степень нарушений комплекса указанных факторов при нарушениях функции эндотелия может служить неинвазивным индикатором подтверждения диагноза ИБС и отражать степень прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их прогноз.

При ишемических состояниях, возникающих в процессе роста органа, происходит активация ангиогенеза (ФРЭС). ФРЭС – специфический митоген, направленный на эндотелиальные клетки, – является ключевым регулятором ангиогенеза [4]. Молекулы факторов роста, в том числе и ФРЭС, связываются с рецепторами, инициируя целый каскад биохимических событий, в результате которых расщепляется оболочка сосудов. В образовавшиеся «дырки» эндотелиальные клетки выходят наружу и мигрируют. Ингибирование или снижение активности ФРЭС индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что вносит вклад в развитие и прогрессирование атерослероза.

В настоящее время появились данные, свидетельствующие об эссенциальной роли иммунного воспаления в атерогенезе [8]. В экспериментальных исследованиях выявлены множественные регуляторные эффекты провоспалительных цитокинов в очаге атеросклеротического поражения, специфически связанные с патогенезом, при этом в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток: моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, однако, ключевая роль принадлежит клеткам крови – моноцитам/макрофагам, которые продуцируют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины. Наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6 [7]. Условием выработки ИЛ-1 моноцитами и макрофагами является их активация бактериальными и иными продуктами (липополисахаридами, некоторыми экзотоксинами, митогенами), а также вследствие адгезии и фагоцитоза. ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулянтной активности крови. ИЛ-1 повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, про-

дуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 и ФНО-ά. Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. ФНО-ά преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. Цитотоксическое действие ФНО-ά имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО-ά вызывает также генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО-ά влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обусловливает синтез белков острой фазы воспаления. Было показано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов. Важную роль в межклеточном взаимодействии играют специальные молекулы – интегрины. При атеросклерозе следует выделить молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM). Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется под влиянием активации такими цитокинами, как ИЛ-1, ФНО-ά, γ-интерферонами. ICAM-2 спонтанно экспрессируется на клетках эндотелия. VCAM-1 экспрессируются на клетках эндотелия вследствие воздействия цитокинов и имеют значение во взаимодействии эндотелия и моноцитов. Указанные выше молекулы адгезии подвергаются ферментативному расщеплению, после чего определяются в сыворотке крови и относятся к растворимым молекулам адгезии. Выявлено увеличение концентрации растворимой ICAM-1 в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также повышение уровня растворимого Р-селектина после эпизодов ангинозных болей у пациентов с нестабильной стенокардией.

В последнее время появились данные о том, что СРБ также имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию моноцитарный хемотаксический белок-1 (MPC-1). Человеческий MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки костного мозга, астроциты, эпителиальные клетки. Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1β, ФНО-ά, ИЛ-6, ИЛ-4, γ-ИНФ. Он не обнаружен в нормальной сосудистой стенке, однако, его экспрессия значительна в атеросклеротических бляшках в богатых макрофагами областях, прилегающих к липидному ядру, и в зонах инфаркта миокарда.

В настоящее время остается сложной проблема выявления начальных стадий ХСН. Вместе с тем ранняя диагностика дает больше возможностей в проведении терапии, позволяющей снизить тяжесть СН, замедлить ее развитие и отсрочить наступление у больного летального исхода, вероятность которого значительно возрастает на поздних стадиях ХСН. На основании традиционных методов диагностики ХСН, поставленный при этом первичный диагноз верифицируется, к сожалению, приблизительно в 40 % случаев. Однако эти методы недостаточно информативны на начальных стадиях заболевания, имеют высокую стоимость и обычно редко применяются для первичного скрининга ХСН. В ходе многочисленных исследований, основанных на определении концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови, было показано, что наибольшую клиническую значимость в качестве биомаркера сердечной недостаточности представляет мозговой натрийуретический пептид В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), продуцируемый клетками миокарда. Кардиомиоциты начинают интенсивно нарабатывать BNP в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления. Секретируемый в кровь нейрогормон является антагонистом ренин-ангиотензин-альдо-стероновой системы, повышает натрийурез и диурез, вызывает у больного вазодилатацию, снижает пред- и постнагрузки на сердце, артериальное давление, подавляет синтез и высвобождение эндотелина, тормозит рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, ингибирует пролиферацию кардиальных фибробластов.

При многих сердечно-сосудистых заболеваниях одним из органов-мишеней являются почки. Маркерами дисфункции эндотелия при почечных поражениях выступает микроальбуминурия, которая всегда отражает высокую вероятность соответствующих осложнений. В настоящее время признают, что этот маркер служит не только показателем повреждения почечной ткани, но и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Микроальбуминурия является маркером поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертонией – гипертонического нефроангиосклероза, занимающего важное место среди причин необратимого ухудшения почечной функции. Своевременное выявление микроальбуминурии приобретает особое значение с точки зрения назначения антигипертензивных препаратов, обладающих органопротективными свойствами, оказывающих максимально благоприятное влияние на внутрипочечную гемодинамику, нарушения которой удается обнаружить с помощью специальных методов (ультразвуковая допплерография) уже у молодых больных с сравнительно непродолжительным «стажем» стойкого повышения АД (Л.В. Козловская, М.Л. Нанчикеева).

Еще одним из показателей, который может использоваться для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и отражает сходство путей формирования миокардиального фиброза и нефросклероза, является протеинурия. В ряде крупных зарубежных нефрологических центров (The GISEN Group) обосновывается теория так называемого нефротоксического действия протеинурии. Эта концепция подразумевает влияние компонентов белкового ультрафильтрата (прежде всего альбумина, но также и трансферрина, ЛНП и ЛОНП, компонентов комплемента, способных активироваться в первичной моче с образованием мембранатакующего комплекса) на эпителиоциты проксимальных канальцев, меняющих свой фенотип (трансдифференциация) и приобретающих способность экспрессировать основные профиброгенные хемокины, в том числе регулируемые ключевым ядерным фактором транскрипции NFkB, моноцитарный хемоаттрактантный протеин типа 1, молекулу RANTES, а также эндотелин-1. Аналогичные свойства получают и другие клетки, в частности, мезангиоциты; одновременно наблюдается активация резидентных макрофагов с привлечением новых клеток этого ряда, а также фибробластов. В результате нарастает тубулоинтерстициальный фиброз, которому придается ведущее значение в формировании нарастающего ухудшения функции почек. Такое же сходство имеют дезадаптивные изменения сосудистой стенки, определяющие риск многих сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышающийся благодаря ускорению процессов атерогенеза.

Наряду с перечисленными лабораторными маркерами, которые перспективны в ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудов и оценки риска кардиоваскулярных сосудистых осложнений может использоваться широкий спектр неинвазивных инструментальных методов. Среди них наиболее информативным считается определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового исследования с высоким разрешением, поскольку увеличение ТИМ коррелирует с риском кардиоваскулярных осложнений.

Заключение

Фундаментальные исследования последних лет позволили уточнить основные механизмы атерогенеза и вплотную подойти к выявлению ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы. Среди них наибольший интерес представляют маркеры повреждения эндотелия и факторы воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, оксид азота, МСР-1, ФРЭС, эндотелин-1, С-реактивный белок, натрийуретический пептид), микроальбумиурия, протеинурия, дислипидемия. Выявление ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы позволит сформировать группы риска и своевременно организовать проведение профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания (еще до развития органических изменений в органах и системах), тем самым способствуя предупреждению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и преждевременной смертности населения.

Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, IV пересмотр. – М.; 2009. – 80 с.

2. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А.Ковалева, Г.И. Марцинкевич, Т.Е. Суслова, А.А. Соколов /Кардиология. – 2004. – №1. – С. 39–42.

3. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2008. – 129 с.

4. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786–790.

5. Оганов Р.Г. Болезни сердца. Рук. для врачей / Р.Г.Оганов, И.Г.Фомина. – М.: Литера, 2006. – С. 1326.

6. Шулутко Б.И. Вчера, завтра и сегодня реальной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – №4 (58). – С. 75–81.

7. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС / Н.Б. Кухтина, Т.И. Арефьева, А.М. Арефьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 63–69.

8. Kleemann R., Zadelddr S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res. – 2008. – №79. – P. 360–376.

9. Mancia G; Gui de Backer et al/ 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2007. – №28. – С. 1462–1536.

References

1. *Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i le-chenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, IV peresmotr*. M., 2009. 80 p.

2. *Disfunkcija jendotelija u lic s otjagowennoj po aterosklerozu nasledstvennost'ju* / I.A. Kovaleva, G.I. Marcinkevich, T.E. Suslova, A.A. Sokolov / Kardiologija. 2004. no. 1. pp. 39–42.

3. Kirichuk V.F., Glybochko P.V., *Ponomareva A.I. Disfunkcija jendotelija*. – Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo med. universiteta, 2008. 129 p.

4. Nikitina V.V., Zaharova N.B. *Znachenie MSR-1 kak prediktora sosudistyh narushenij – Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2010. T. 6, no. 4. pp. 786–790.

5. *Oganov R.G. Bolezni serdca. Ruk. dlja vrachej* / R.G.Oganov, I.G.Fomina. M: Litera, 2006. pp. 1326.

6. Shulutko B.I. *Vchera, zavtra i segodnja real'noj mediciny – Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2011. no. 4 (58). pp. 75–81.

7. *Jekspressija hemokinov i citokinov v aterosklerotich-eskih bljashkah i intime arterij u bol'nyh IBS* / N.B. Kuhtina, T.I. Aref'eva, A.M. Aref'eva [i dr.] – *Terapevtiche-skij arhiv*. 2008. no. 4. pp. 63–69.

8. Kleemann R., Zadelddr S., Kooistra T. *Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice. Cardiovasc Res.* 2008. no. 79. pp. 360–376.

9. Mancia G; Gui de Backer et al/ 2007 Guidelines for the management of arterial hyperten-sion: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology// Eur. Heart J. – 2007. №28. – S. 1462-1536.

Рецензенты:

Осадчук А.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ Минздравсоцразвития России», г. Самара;

Кривенко Л.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлиники с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Владивостокский ГМУ Минздравсоцразвития России», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.03.2012.

УДК 616.127-005.8-036.11-092.9

ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛИ КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Джиджихия К.М., Каде А.Х., Занин С.А., Самоследова Д.А., Джиджихия З.М.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru

Существует множество моделей инфаркта миокарда в остром эксперименте. В литературе описаны метод диатермокоагуляции, окклюзионные модели, модели с обратимой окклюзией, индукция инфаркта миокарда гормональными сдвигами, характерными для сахарного диабета 2 типа и стрессовых состояний – методика Панина и другие. При этом у каждой модели имеются определенные недостатки: в одних случаях высокая травматизация животного, наличие определенного хирургического навыка оператора, в других – высокая техническая оснащенность эксперимента и экономические затраты на его проведение. Нами предпринята попытка создания крупноочагового инфаркта миокарда в остром эксперименте на крысах с минимальной технической оснащенностью процесса, низкими экономическими затратами, травматизацией животного и высокой степенью достоверности получения крупноочагового инфаркта миокарда, подтвержденного электрокардиографически.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эксперимент, ЭКГ, нарушение ритма

GETTING THE MODEL MACROFOCAL MYOCARDIAL INFARCTION IN ACUTE EXPERIMENTS ON RATS

Dzhidzhikhiya K.M., Kade A.K., Zanin S.A., Samosledova D.A., Dzhidzhikhiya Z.M.

Kuban state medical university of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

There is a set of models of myocardial infarction in a acute experiment. In the literature are described: method diathermocoagulation, occlusions models, models with reversible occlusion, an induction myocardial infarction hormonal shifts characteristic for diabetes 2 types and stressful conditions – Panin's technique et al. Thus each model has certain lacks: in one cases high trauma an animal, presence of certain surgical skill of the operator, in others – high technical equipment of experiment and economic expenses for its carrying out. We undertake creation attempt macrofocal a myocardial infarction in acute experiment on rats the minimum technical equipment of process, economic expenses, trauma an animal and high degree of reliability received macrofocal heart attack confirmed electrocardiography.

Keywords: experiment, myocardial infarction, ECG, rhythm disturbance

Инфаркт миокарда (ИМ) – это ишемический некроз сердечной мышцы, развивающийся в результате острой недостаточности коронарного кровотока. В 99% случаев причиной трансмурального ИМ является тромбоз коронарной артерии в области изъязвленной или растрескавшейся атеросклеротической бляшки [1, 4]. В каждом третьем случае ИМ заканчивается летально [2, 5]. Известно, что ИМ является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации людей.

Сегодня в кардиологии интенсивно ведутся исследования [11, 13], основными целями и задачами которых является разработка методов кардиопротекции, которые позволили бы уменьшить зону ИМ и снизить риск развития осложнений, связанных с ним. Одним из наиболее распространенных экспериментальных методов изучения этой проблемы является моделирование ИМ на лабораторных животных. Следует указать, что экспериментальные модели не могут дать полной картины ИМ в силу того, что у человека к этому заболеванию приводит долгий, иногда многолетний, период развития доклинических процессов – «предынфарктный компонент», а у животного в результате экспериментального воздействия возникает на фоне полного здоровья и активности компенсаторно-приспособительных реакций [4]. Несмотря на отсутствие «предынфарктного компонента» патогенеза ИМ при его экспериментальном моделировании, все же представляется возможным решить некоторые важные задачи этого тяжелого заболевания.

Существует множество моделей острого ИМ в остром эксперименте. В литературе описаны диатермокоагуляция межжелудочковой артерии [9], окклюзионные модели [3, 10], модели с обратимой окклюзией [12], индукция ИМ гормональными сдвигами, характерными для СД 2 типа и стрессовых состояний – методика Панина [7], ИМ на сердцах удаленных из организма животного (ретроградная перфузия по Лангендорфу) [8, 11]. При этом у каждой модели имеются определенные недостатки: в одних случаях высокая травматичность животного, наличие определенного хирургическо-

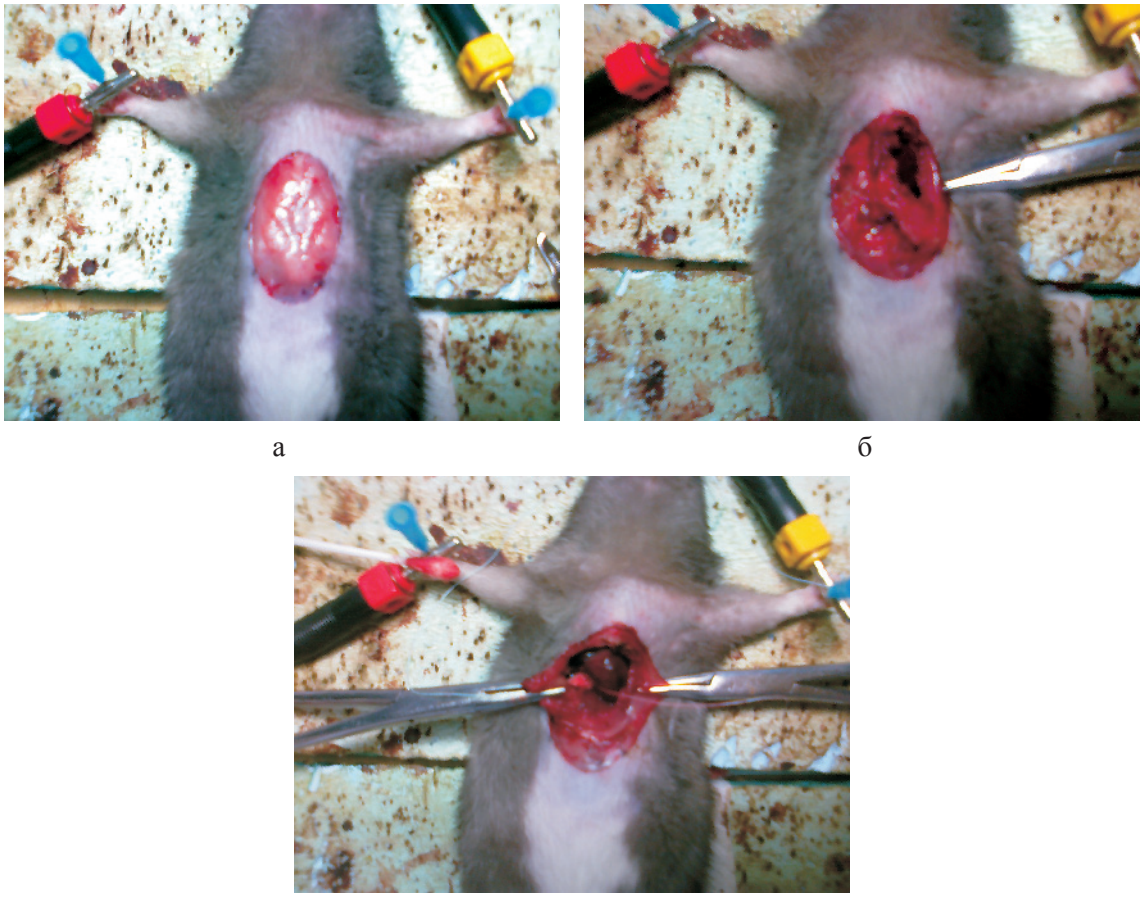
го навыка оператора, в других – высокая техническая оснащенность эксперимента и экономические затраты на его проведение. Нами предпринята попытка создания крупноочагового инфаркта миокарда в остром эксперименте на крысах с попыткой устранения всех недостатков, представленных выше.

В связи с этим мы считаем, что наиболее приближенными к реальным условиям являются такие экспериментальные модели, которые позволяли бы изучать формирование ИМ в живом организме животного. При этом несомненным достоинством таких моделей была бы максимальная степень воспроизводимости ИМ на фоне простоты выполнения в техническом плане.

Цель исследования: создание модели крупноочагового инфаркта миокарда в остром эксперименте на крысах для последующего изучения механизмов ишемического пре- и посткондиционирования.

Материалы и методы исследования

Моделирование острого нарушения коронарного кровообращения проводилось в условиях лаборатории кафедры общей и клинической патофизиологии. Исследование проводилось на 20 нелинейных крысах (самцах и самках), средний вес которых составил 160–20 гр. Крыс наркотизировали внутримышечным введением 0,12–0,15 мл ксиланита, после чего подкожно вводили 0,02–0,03 мл атропина. Протекцию внешнего дыхания выполняли с помощью аппарата искусственной вентиляции легких «Вита-1». Оперативный доступ осуществлялся в следующей последовательности: вначале рассекали кожу груди и отпрепаровывали её от подлежащих тканей, затем кожный лоскут удаляли (рис. 1а). Далее пересекали поверхностную и глубокую грудные мышцы в местах их прикрепления к клювовидному отростку лопатки, дельтовидной бугристости плечевой кости и грудине и обнажали ребра.



а б в

Рис. 1. Этапы операции (объяснения в тексте)

После этого между IV и V, а также V и VI ребрами с обеих сторон рассекали наружные и внутренние межреберные мышцы поперечным разрезом длиной 2–3 см с удалением V ребера и участка грудины, тем самым, формируя доступ в грудную полость (рис. 1б). После этого края операционной раны брали на зажимы и отводили в противоположные стороны для увеличения площади операционного поля. Затем вскрывали перикард, полностью обнажая сердце. На его задней поверхности выделяли заднюю межжелудочковую ветвь правой коронарной артерии, подводили под нее лигатуру и завязывали, полностью, перекрывая кровоток, тем самым, формируя острую тотальную ишемию всей зоны, кровоснабжаемой

этой артерией (рис. 1в). Уже через 10–15 мин можно было отличить ишемизированные участки левого желудочка от интактных.

Результаты исследования и их обсуждение

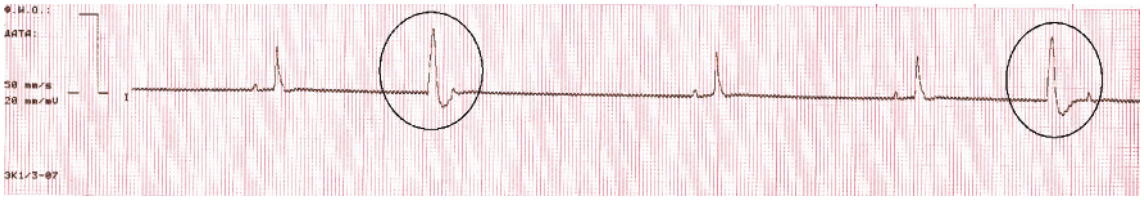
ИМ подтверждался данными электрокардиографии. Параметры ЭКГ регистрировали электрокардиографом ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» со скоростью пленки 50 мм/сек и вольтажом 20 мВ/мм в трех стандартных отведениях.

Через 1 мин после создания ишемии на ЭКГ появлялись единичные экстрасистолы. Согласно электрофизиологическим механизмам аритмий их генез связан с возникновением триггерной активности по механизму ранних постдеполяризаций [6].

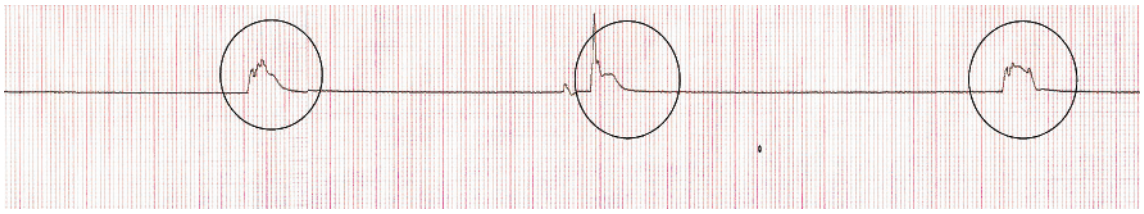
Через 3 мин на ЭКГ продолжали регистрироваться экстрасистолы, но уже по механизму поздней постдеполяризации (рис. 2а).

Появление экстрасистол по типу тригеминии (см. рис. 2а) свидетельствует о нарастании в миокарде ишемии и развитии выраженных электролитных расстройств [6].

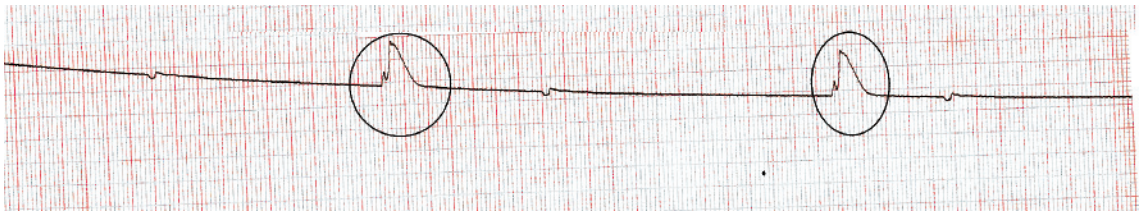
На 6 мин регистрации ЭКГ отчетливо появляются признаки инфаркта миокарда с элевацией сегмента S-T (рис. 2б).



а



б



в

Рис. 2.
а – 3-я мин перевязки задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии;
б – 6-я мин перевязки задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии;
в – 10-я мин перевязки задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии

На 10 мин (рис. 2в) перевязки задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии появляются отдельные желудочковые сокращения, что свидетельствует о разобщении координации деятельности между предсердиями и желудочками с включением механизмов патологической автоматии и декрементного проведения импульса [6].

На 15 мин на ЭКГ регистрируется идиовентрикулярный ритм с возникновением асистолии.

Вывод

Предложенный нами метод моделирования ИМ имеет свои преимущества – это простота выполнения острого эксперимента; возможность изучения заболевания в реальном времени; минимальная техническая оснащенность эксперимента.

Данный метод моделирования ИМ в остром эксперименте может быть использован для изучения как клинических, так теоретических аспектов данной патологии.

Список литературы

1. Курс лекций по патологической анатомии. Частный курс. Часть I. Часть II, книги 1,2 / под ред. академика РАН и РАМН, профессора М.А. Пальцева. – М., 2003. – 210 с.

2. Амосова К.М. Клиническая кардиология. – Т.1. – Краснодар: Здоровье, 1997. – 704 с.

3. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. – М., 2000. – 384 с.

4. Гриффин Б., Тополь Э. Кардиология. – М., 2008. – 1248 с.

5. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. – Краснодар, 2008. – 1404 с.

6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – СПб., 1998. – 640 с.

7. Панин Л.Е. Роль гормонов гипофизо-адреналовой системы и поджелудочной железы в нарушении холестеринового обмена при некоторых чрезвычайных условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1975. – 8 с.

8. Роль аквапоринов в патогенезе ишемического-реперфузионного повреждения миокарда. / А.В. Рутковский и соавт. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008– Т.7, №1 (25).– С. 49–57.

9. Динамика плотности рецепторов к фактору роста фибробластов при экспериментальном инфаркте миокарда / М.Г. Шурыгин и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 20–-22.

10. Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats / M. Amarildo et al. // Anais da Academia Brasileira de Ciências. – 2007. – Vol. 79, №. 4. – P. 639–648.

11. Cardioprotection / M. Damm et al. // Anaesthesist. – 2011. – Vol. 60, №. 11. – P. 1065–1080.

12. Himory N., Matsuura A.A simple technique for occlusion and reperfusion of coronary artery in conscious rats // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. 1719–1725.

13. Impaired cardiac ischemic tolerance in spontaneously hypertensive rats is attenuated by adaptation to chronic and acute stress / T. Ravingerová et al. // Exp Clin Cardiol. – 2011. – Vol. 16, №. 3. – P. 23–29.

References

1. The Course of lectures on pathological anatomy. A private course. A part I. A part II, books 1, 2 / Under the editorship of the academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Science, professor M.A. Paltsev. M, 2003. 210 p.

2. Amosov K.M. Clinical cardiology. T.1. K. Health, 1997. 704 p.

3. Galenko-Jaroshevsky P.A, Gatsura V.V. Experimental aspects of optimisation of pharmacotherapy of an acute ischemia of a myocardium. M., 2000. 384 p.

4. Griffin B., Poplar E. Cardiology. M. 2008. 1248 p.

5. Kovalenko V.N. A management on cardiology. K. 2008. 1404 p.

6. Kushakovsky M.S. Aritmii of heart. SPb. 1998. 640 p.

7. Panin L.E. Rol of hormones gipofizo-adrenalovoj system and a pancreas in infringement of a cholesteric exchange under some extreme conditions: Autoref. diss.... other medical sciences. M., 1975. 8 pp.

8. A role aquaporins in pathogenesis ischemic-reference point-fuzionnogo damage of a myocardium. / Rutkovsky A.B. [et al.] – Regionarnoe blood circulation and microcircul. 2008. T. 7. no. 1 (25). P. 49–57.

9. Dynamics of density of receptors to the growth factor fibroblasts at an experimental heart attack of a myocardium / Shurygin M.G. [et al.] – Siberian med. J. 2010. no. 2. pp. 20–22.

10. Time course of echocardiographic and electrocardiographic parameters in myocardial infarct in rats / Amarildo M. [et al.] – Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2007. Vol. 79, no. 4. pp. 639–648.

11. Cardioprotection / Damm M. [et al.] – Anaesthesist. 2011. Vol. 60, no. 11. pp. 1065–1080.

12. Himory N., Matsuura A. A simple technique for occlusion and reperfusion of coronary artery in conscious rats – Am. J. Physiol. 1989. Vol. 256. pp. 1719–1725.

13. Impaired cardiac ischemic tolerance in spontaneously hypertensive rats is attenuated by adaptation to chronic and acute stress / Ravingerová T. [et al.] – Exp Clin Cardiol. 2011. Vol. 16, no. 3. pp. 23–29.

Рецензенты:

Шантыз А.Ю., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии с.-х. животных ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет», г. Краснодар;

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Елисеева Л.Н., д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Кубани, главный внештатный терапевт ДЗ КК, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.

УДК 616−134.9

РЕАКТИВНОСТЬ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ГИПЕРКАПНИЮ И ОРТОСТАЗ ПО ДАННЫМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ

Дическул М.Л., Куликов В.П.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Барнаул, e-mail: mldicheskul@mail.ru

Цель настоящей работы − изучить артериальную цереброваскулярную реактивность у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью I-IIст. спондилогенного генеза. Исследование средней линейной скорости кровотока в четвертом сегменте позвоночной и среднемозговой артериях ($V_{mean\ ПА}$ и $V_{mean\ СМА}$,см/с) было выполнено у 35 пациентов со спондилогенной вертебробазилярной недостаточностью I-IIст. (группа ВБН) и 15 здоровых добровольцев (группа Контроль). Для оценки артериальной реактивности использовали пробы с гиперкапнией и ортостазом, вычисляли коэффициент реактивности (КР,%). Результаты: Коэффициент межсторонней асимметрии $V_{mean\ ПА}$ у здоровых был значимо меньше, чем в группе ВБН. Исследуемые группы различались по количеству случаев КА > 30% ($P < 0{,}01$). Величины $V_{mean\ ПА}$ в контрольной группе, как в состоянии покоя, так и при пробах, были достоверно больше, чем в группе ВБН. Межгрупповых различий по величине $V_{mean\ СМА}$ мы не зарегистрировали. При гиперкапнии в обеих группах был отмечен прирост $V_{mean\ ПА}$ и $V_{mean\ СМА}$, степень этого прироста значимо не отличались. В ортостазе у пациентов с ВБН $V_{mean\ ПА}$ снижалась, тогда как у здоровых достоверно не изменялась, $V_{mean\ СМА}$ снижалась в обеих группах. Статистически значимые межгрупповые различия КР V_{mean} как в ПА, так и в СМА отсутствовали. Выводы. 1. У здоровых реакция кровотока на гиперкапнию в среднемозговой и позвоночной артериях характеризуется одинаковым по степени выраженности увеличением линейной скорости кровотока. 2. Реакция мозгового кровотока на ортостаз у здоровых в среднемозговой и позвоночной артериях характеризуется одинаковым по степени выраженности снижением линейной скорости кровотока. 3. Нарушение цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию и ортостаз не характерно для пациентов с I-II стадией спондилогенной вертебробазилярной недостаточности.

Ключевые слова: позвоночная артерия, транскраниальное цветовое дуплексное сканирование, цереброваскулярная реактивность

VERTEBRAL ARTERY REACTIVITY TO HYPERCAPNIA AND ORTHOSTASIS ACCORDING TO THE TRANSCRANIAL COLOR-CODED DUPLEX SONOGRAPHY DATA

Dicheskul M.L., Kulikov V.P.

Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: mldicheskul@mail.ru

The aim of the present work was to study arterial cerebrovascular reactivity in patients with I-II degree vertebrobasilar insufficiency of spondylogenic genesis. Average linear blood flow velocity in the fourth segment of vertebral and middle cerebral arteries ($V_{mean\ VA}$ and $V_{mean\ MCA}$, sm/sec) was assessed in 35 patients with I-II degree spondylogenic vertebrobasilar insufficiency (VBI group) and 15 healthy adults (C group). To estimate arterial reactivity hypercapnic and orthostatic tests were carried out, reactivity ratio (RR,%) was calculated. Results: Coefficient of asymmetry $V_{mean\ VA}$ in healthy adults was significantly lower than in the VBI group. Subjects under study in the group differed in the number of AR cases > 30% ($P < 0{,}01$). The $V_{mean\ VA}$ values in the C group were significantly higher than in the VBI group both in dormancy and during the tests. We did not record any intergroup variations in the $V_{mean\ MCA}$ value. During hypercapnia an increase in $V_{mean\ VA}$ and $V_{mean\ MCA}$ was noted in both groups, the increase rates did not vary significantly. In orthostasis $V_{mean\ VA}$ decreased in patients with VBI, whereas it did not change significantly in healthy adults, $V_{mean\ MCA}$ decreased in both groups. No significant intergroup variations were detected in RR V_{mean} both in VA and MCA. Conclusions 1. Blood flow reactivity to hypercapnia in mesencephalic and vertebral arteries in healthy adults is characterized by identical in its degree of manifestation increase in linear blood flow velocity. 2. Cerebral blood flow reactivity to orthostate in middle cerebral and vertebral arteries in healthy healthy adults is characterized by identical in its degree of manifestation decrease in linear blood flow velocity. 3. Disorder of cerebrovascular reactivity to hypercapnia and orthostasis is not characteristic of patients with I-II degree spondylogenic vertebrobasilar insufficiency.

Keywords: vertebral artery, transcranial color-coded duplex sonography, cerebrovascular reactivity

Одной из важных проблем неврологии является нарушение кровотока в вертебробазилярном бассейне при дегенеративно-дистрофических изменениях в шейном отделе позвоночника. Известно, что в начальной стадии вертебробазилярной недостаточности по А.Б. Сителю [2] (ВБН I ст.) ограничение вертебрального кровотока возникает вследствие спондилогенного рефлекторного синдрома при раздражении симпатического сплетения позвоночной артерии (ПА), но при дальнейшем развитии процесса возможна и непосредственная компрессия сосуда (ВБН II ст.), хотя прямая связь между выраженностью изменений в позвоночнике и вертебральным кровотоком не доказана [4]. За последнее десятилетие опубликовано много работ, посвященных ультразвуковому сканированию позвоночных артерий. Подробно описана методика исследования, патологические изменения показателей кровотока в ПА

на экстра- и интракраниальном уровнях. Однако работы по исследованию реактивности показателей кровотока в ПА единичны. Традиционно оценка цереброваскулярной реактивности проводится на примере среднемозговой артерии (СМА), тогда как изменения кровотока в других мозговых артериях при функциональных тестах мало изучены. Отдельные авторы на небольших группах здоровых взрослых, при помощи транскраниальной допплерографии, исследовали реакцию кровотока на гиперкапнию в основной артерии [6] и заднемозговой артерии [7]. **Цель настоящей работы** – изучить артериальную цереброваскулярную реактивность на гиперкапнию и ортостаз у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью I-IIст. спондилогенного генеза.

Материал и методы исследования

Исследование показателей артериального мозгового кровотока было выполнено у 35 пациентов со спондилогенной вертебробазилярной недостаточностью I–II ст. по классификации А.Б. Сителя [2], из них 12 мужчин и 23 женщины в возрасте от 18 до 53 лет (группа ВБН). Основной жалобой у этих пациентов были периодические боли в области головы и/или шеи, которые возникали при движении головой или изменении позы, сочетались с умеренно выраженным головокружением (83%), зрительными (35%) и/или слуховыми (52%) нарушениями, тошнотой (у 15%). По данным рентгенологического или другого нейровизуализационного (КТ, МРТ) исследования у пациентов группы ВБН имелись проявления остеохондроза шейного отдела позвоночника (ШОП) в виде дистрофических процессов в дисках (73%), нестабильности (34%) или аномалии на верхне-шейном уровне (12,5%), унковертебрального или другого артроза (40%), протрузии или пролапса дисков (5%), а в половине случаев было отмечено сочетание указанных нарушений.

Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 50 лет, из них 4 мужчины и 9 женщин. У всех испытуемых было получено информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения из исследования были ультразвуковые признаки атеросклеротических бляшек, гемодинамически значимых деформаций в изучаемых артериях.

При помощи транскраниального цветового дуплексного сканирования была проведена оценка показателей кровотока в четвертом сегменте позвоночной и среднемозговой артериях. Использовали ультразвуковую систему Vivid-3 Pro (GE, США), секторный датчик (2,5–3,6 МГц), субокципитальный доступ для изучения ПА (перед их слиянием в основную артерию), транстемпоральное окно для локации СМА в сегменте M_1. Измерения выполнялись с двух сторон в симметричных участках сосудов, межсторонний коэффициент асимметрии (КА,%) показателей вычисляли по формуле:

$$(П_{больш} – П_{меньш})/П_{больш}\cdot 100\%,$$

где $П_{больш}$ – большее значение показателя, $П_{меньш}$ – меньшее значение показателя.

По записанной допплерограмме регистрировали пиковую и усредненную линейную скорости кровотока (V_{ps} и V_{mean}, см/с), вычисляли индекс резистентности (RI, усл.е). Оценка артериальной реактивности была выполнена при помощи двух наиболее изученных проб: гиперкапнической, которая традиционно используется в оценке артериальной реактивности [1], и ортостатической, применяемой преимущественно для исследования венозной гемодинамики [3]. Первой проводили ортостатическую пробу, постуральные изменения фиксировались через 1 минуту после активного перехода в положение сидя. Затем создавали гиперкапнию на уровне 5,7–6,4% в альвеолярном воздухе (Pet CO_2) путем увеличения ДОМП при помощи дыхательного контура «Карбоник-01» (Россия). Параметры кровотока регистрировали по истечении 1 минуты дыхания с помощью устройства. Оценку реакции параметров кровотока на пробы проводили путем расчета коэффициента реактивности (КР,%) по формуле:

$$(П_{ФП}/П_{исх} – 1)\cdot 100,$$

где $П_{ФП}$ и $П_{исх}$ – значения показателя после функциональной пробы и в покое.

Статистический анализ был проведен с помощью программы Statistica 6 для Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, 5-го и 95-го процентилей (Me [5; 95]). Изначально показатели правой и левой стороны сравнивались и при отсутствии между ними значимых различий в дальнейшем оценивались суммарно. Полученные результаты сравнивались при помощи критерия Манна–Уитни, парного теста Вилкоксона и двухстороннего критерия Фишера (P). Статистическая значимость принималась для всех параметров при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Допплерограмма спектра кровотока в интракраниальном сегменте ПА у испытуемых контрольной группы была типичной формы (рис. 1).

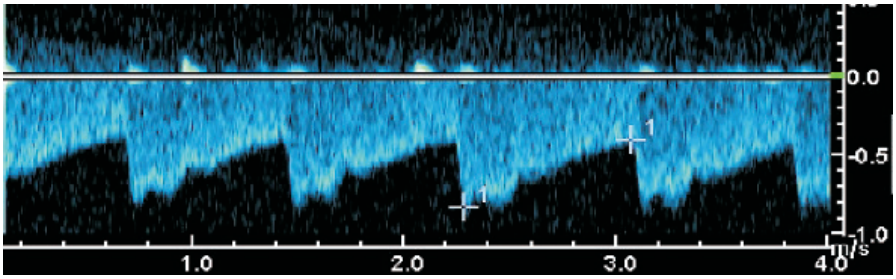
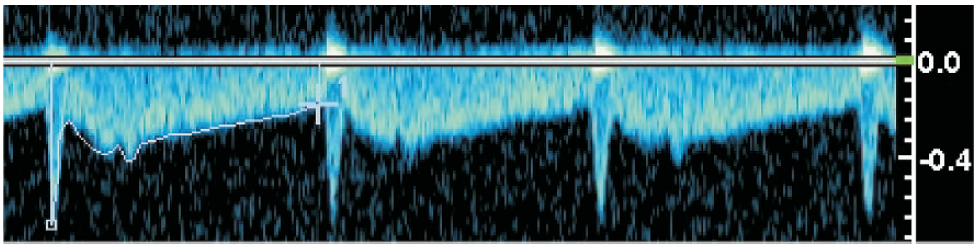
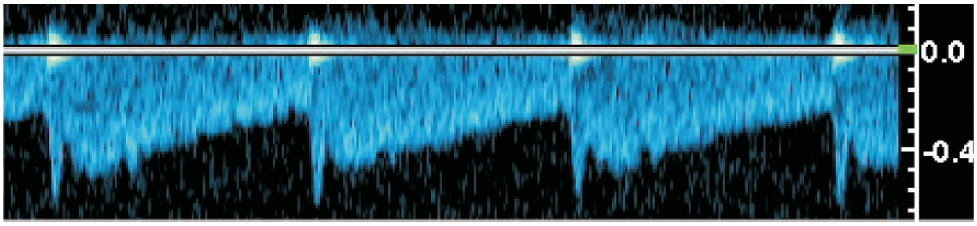


Рис. 1. Допплерограмма в четвертом сегменте позвоночной артерии с нормальным спектром кровотока

У пациентов группы ВБН в 70% случаев спектр кровотока в ПА был нормальный, а в 30% пикообразный/расщепленный (рис. 2а, 3), что свидетельствовало об умеренно повышенном сопротивлении кровотоку [8].



а



б

Рис. 2. Пациент С., 29 лет. Допплерограмма с пикообразным спектром кровотока в четвертом сегменте позвоночной артерии: а – состояние покоя; б – при гиперкапнии

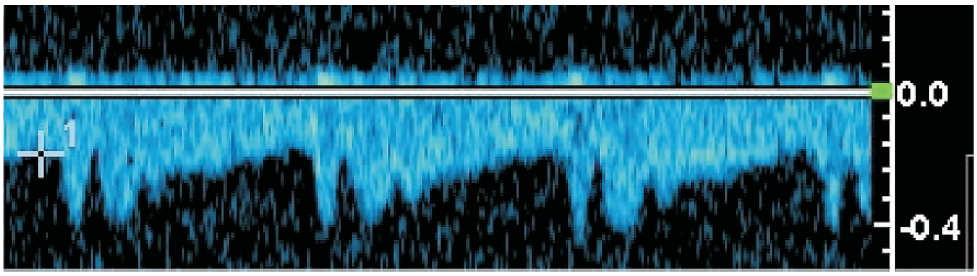


Рис. 3. Пациент М. 40 лет. Допплерограмма с расщепленным спектром кровотока в четвертом сегменте позвоночной артерии

Коэффициент межсторонней асимметрии $V_{mean\ ПА}$ у здоровых составил 15,4% [1,2%; 30,6%] и был значимо меньше, чем в группе ВБН (22,0% [2,0; 63,0%], $p < 0,05$). Исследуемые группы достоверно различались по количеству случаев КА > 30% ($P < 0,01$). В контрольной группе такие величины КА были отмечены в 6,2% случаев, а у пациентов с ВБН – в 34,4%случаев.

Величины средней линейной скорости кровотока в позвоночной артерии в контрольной группе, как в состоянии покоя, так и при пробах, были достоверно больше, чем в группе ВБН (табл. 1).

Таблица 1

Показатели кровотока в позвоночной артерии при пробах у испытуемых обеих групп

$V_{mean\ ПА}$, см/с	Группа ВБН (n = 70)	p	Группа контроля (n = 20)
Состояние покоя	36,5 [17,6; 63,5]	0,014	44,1 [28,1; 59,7]
Гиперкапния	43,4 [19,7; 78,0]*	0,008	52,7 [32,2; 93,5]*
$КР_{Гк}$, %	32,3 [-23,5; 94,2]	> 0,05	27,3 [-7,3; 84,6]
Ортостаз	34,7 [14,3; 56,2]*	0,012	39,5 [30,3; 67,0]
$КР_{Орто}$, %	-12,9 [-41,7; 36,1]	> 0,05	4,3 [-41,7; 34,5]

Примечание: n – количество исследованных сосудов; p – достоверность различия между группами; * – достоверность различия по отношению к состоянию покоя при $p < 0,05$.

Средняя скорость кровотока в СМА не различалась между группами и составила у пациентов с ВБН 61,9 см/с [47,3; 82,4 см/с], а в контрольной группе 67,5 см/с [44,0; 84,3 см/с], что соответствует данным других авторов.

При гиперкапнии у испытуемых обеих групп был отмечен прирост $V_{mean\ ПА}$ и $V_{mean\ СМА}$, степень этого прироста значимо не отличалась, что позволяет думать о сохранности цереброваскулярной CO_2 реактивности у пациентов с I-II стадией спондилогенной ВБН.

У пациентов с исходной пикообразной/расщепленной формой спектра допплерограмма кровотока на высоте гиперкапнии полностью нормализовалась или частично улучшалась (рис. 2б), т.е. изменения спектра носят функциональный характер и обусловлены, по всей видимости, спазмом ПА.

В ортостазе значимых изменений $V_{mean\ ПА}$ у здоровых не было отмечено, тогда как у пациентов с ВБН средняя скорость снижалась, что объясняется снижением пиковой скорости кровотока и повышением индекса резистентности в этой группе испытуемых. Несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий реакции V_{mean} на ортостаз как позвоночной, так и среднемозговой артерий, медиана КР V_{mean} в обоих сосудах у пациентов с ВБН была больше, чем у здоровых. Отдельные авторы рассматривают снижение линейной скорости кровотока при ортостатическом тесте как признак подозрительный на скрытую гипоперфузию [5], однако в СМА V_{mean} при ортопробе снижалась в обеих изученных группах, КР $V_{mean\ СМА}$ не различался и составил в контрольной группе – 9,0 % [–30,4; 16,7 %], а в группе ВБН – 16,4 % [–40,5; 15,2 %].

Выводы

1. У здоровых реакция кровотока на гиперкапнию в среднемозговой и позвоночной артериях характеризуется одинаковым по степени выраженности увеличением линейной скорости кровотока.

2. Реакция мозгового кровотока на ортостаз у здоровых в среднемозговой и позвоночной артериях характеризуется одинаковым по степени выраженности снижением линейной скорости кровотока.

3. Нарушение цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию и ортостаз не характерно для пациентов с I-II стадией спондилогенной вертебробазилярной недостаточности.

Список литературы

1. Куликов В.П. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. − 2009. − №4. − С. 5−15.

2. Ситель А.Б., Нефедов А.Ю. Лечение спондилогенной вертебрально-базилярной недостаточности методами мануальной терапии – активная профилактика мозгового ишемического инсульта // Мануальная терапия. − 2008. − № 1. − С. 22−30.

3. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Неинвазивная оценка венозного кровообращения мозга, ликвородинамики и краниовертебральных объемных соотношений при гидроцефалии // Клиническая физиология кровообращения. − 2009. − № 3. − С. 5−15.

4. Effect of cervical spondylosis on vertebral arterial flow and its association with vertigo / I.K. Bayrak, D. Durmus, A.O. Bayrak, B. Diren, F. Canturk // Clin Rheumatol. − 2009. Vol. 28, № 1. − P. 59–64.

5. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke / V. Novak, A. Chowdhary, B. Farrar, H. Nagaraja, J. Braun, R. Kanard, P. Novak, A. Slivka // Neurology. − 2003. – Vol. 60, №10. − P. 1657–1663.

6. Autoregulatory Response and CO2 Reactivity of the Basilar Artery / C.W.Park, M. Sturzenegger, C.M. Douville, R. Aaslid, D.W. Newell // Stroke. − 2003. − Vol.34, № 1. − P. 34−39.

7. Control system analysis of visually evoked blood flow regulation in humans under normocapnia and hypercapnia / B. Rosengarten, A. Spiller, C. Aldinger, M. Kaps // Eur. J. Ultrasound. − 2003. – Vol. 16, № 3. − P. 169−175.

8. Zwiebel W.J. Introduction to vascular ultrasonography. − Philadelphia.: Saunders Co, 1992. − 423 p.

References

1. Kulikov V.P. *Klinicheskaja fiziologija krovoobrawenija,* 2009, no.4, pp. 5−15.

2. Sitel' A.B., Nefedov A.Ju. *Manual'naja terapija*, 2008, no.1 (29), pp.22−30.

3. Shahnovich A.R., Shahnovich V.A. *Klinicheskaja fiziologija krovoobrawenija*, 2009, no.3, pp. 5−15.

4. Bayrak I.K., .D.Durmus,Bayrak A.O., Diren B., Canturk F. *Clin Rheumatol.*, 2009, Vol. 28, no. 1, pp. 59−64.

5. Novak V., Chowdhary A., Farrar B., Nagaraja H., Braun J., Kanard R., Novak P., Slivka A. *Neurology*, 2003, Vol. 60, no. 10, pp. 1657−63.

6. Park C.W., Sturzenegger M., Douville C.M., Aaslid R., Newell D.W. *Stroke*, 2003, Vol. 34, no. 1, pp. 34−39.

7. Rosengarten B., Spiller A., Aldinger C., Kaps M. *Eur. J. Ultrasound*, 2003, Vol. 16, no. 3, pp. 169−175.

8. Zwiebel W.J. Introduction to vascular ultrasonography. Philadelphia.: Saunders Co, 1992, 423 p.

Рецензенты:

Шульгина Л.Э., д.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул;

Смирнова Ю.В., д.м.н., врач отделения функциональной диагностики №1 заболеваний нервной, мышечной систем, КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.

УДК 577.115.3:618.36:616.523-036.65

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ В УСЛОВИЯХ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ишутина Н.А.

ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН», Благовещенск, e-mail: ishutina-na@mail.ru

В основу работы положены результаты газохроматографических исследований плазмы и мембран эритроцитов крови беременных с обострением хронической герпес-вирусной инфекции в зависимости от титра антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа на разных сроках гестации. Установлено, что обострение хронической герпес-вирусной инфекции в период гестации приводит к нарушению метаболизма жирных кислот периферической крови женщин и находится в прямой зависимости от титра антител. При высокой интенсивности инфекционного процесса (повышение титра антител IgG к вирусу простого гепеса-1 до 1:12800) в периферической крови женщин повышается содержание насыщенных жирных кислот (миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой, стеариновой), способствующее увеличению относительной микровязкости клеток крови матери, в результате чего нарушается транспорт газов к тканям женщины и плода, следовательно, ребенок может родиться с признаками гипоксического состояния.

Ключевые слова: жирные кислоты, беременность, герпес-вирусная инфекция

FATTY ACIDS ENERGY SOURCES AT PREGNANCY AND THEIR METABOLISM IN CONDITIONS OF THE HERPES – VIRUS INFECTION CONTAMINATION

Ishutina N.A.

Far Eastern Research Center for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS, Blagoveshchensk, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Results are put in basis of work gasochromatographics researches of plasma and membranes erythrocytes blood pregnant with an aggravation of chronic herpes-virus infection depending on credit of antibodies IgG to virus of simple herpes of 1 type on different terms gestation. It is established, that the aggravation of chronic herpes-virus infection during the period gestation results in infringement of metabolism of fat acids of peripheral blood of women and is in direct dependence on credit of antibodies. At high intensity of infectious process (increase of credit of antibodies IgG to virus simple herpes-1 till 1:12800) in peripheral blood of women raises the contents of the sated fat acids (myristic, pentadecanoic, palmitic, heptadecanoic, stearic), promoting increase in relative microviscosity of blood cells of mother therefore transport of gases to fabrics of the woman and fruit is broken, hence the child can be born with attributes гипоксического conditions.

Keywords: fatty acids, pregnancy, herpes-virus infection contamination

Обмен жиров и углеводов объединяется как энергетический обмен, который находится под контролем гормонов. Именно жирные кислоты (ЖК) являются основными источниками энергии и пластического материала, то есть своеобразным базисом, оптимальным для функционирования мембранно-связанных ферментов [1]. Как энергетический субстрат используются в основном насыщенные (Н) и мононенасыщенные ЖК. Поэтому мы определили группу кислот, которые целесообразно рассмотреть для выявления общих закономерностей метаболизма ЖК в целом и их участия в процессах энергообмена. В данную группу вошли НЖК: миристиновая (С14:0), пентадекановая (15:0), пальмитиновая (С16:0), маргариновая (С17:0), стеариновая (С18:0) и моноеновая пальмолеиновая (С16:1) ненасыщенная ЖК. Важным преимуществом данной группы кислот, которые объединяют как среднецепочечные, по сравнению с длинноцепочечными, является то, что им не требуется карнитин для ввода в митохондрии, чтобы подвергнуться окислению [1]. Следовательно, они могут служить источником энергии даже при тяжелом стрессе, когда длинноцепочечные ЖК не усваиваются, что особенно важно в условиях патологически протекающей беременности.

Цель исследования – изучить состав НЖК липидной фракции периферической крови беременных с обострением хронической герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в зависимости от титра антител IgG к вирусу простого герпеса первого типа (ВПГ-1) и выявить их роль в процессах энергообмена.

Материал и методы исследования

Проведено исследование ЖК состава плазмы крови и мембран эритроцитов женщин, беременность которых сопровождалась обострением ГВИ. Изучаемую группу составили 90 беременных с обострением ГВИ в зависимости от титра антител IgG к ВПГ-1 (1:3200 и 1:12800) в разные сроки. В качестве группы сравнения обследованы 45 беременных, не имевших признаков ГВИ на тех же сроках. Экстракцию липидов проводили по Фолчу [9]. ЖК, входящие в состав липидов, после их метилирования [8], определяли методом газовой хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия) с пламенно-ионизаци-

онным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (USA). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в %) в общей сумме площадей пиков метилированых продуктов ЖК.

Титр антител к ВПГ-1 определяли по динамике антител IgG в парных сыворотках с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Stat-Fax 2100» (USA). Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении ЖК состава плазмы крови и мембран эритроцитов беременных женщин получены данные, представленные в табл. 1 и 2. При неосложненном ГВИ течении беременности спектр ЖК в организме женщины относительно стабилен. При анализе количественного состава выявлено, что во время беременности главными НЖК были пальмитиновая и стеариновая. Исследование ЖК профиля липидов плазмы периферической крови и мембран эритроцитов, выполненное у женщин контрольной группы, показало, что с увеличением срока гестации физиологически повышалось общее количество насыщенных соединений, преимущественно за счет миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой и маргариновой кислот (см. табл. 1, 2).

Таблица 1

Состав жирных кислот плазмы периферической крови у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции (% от суммы)

Группа	$C_{14:0}$	$C_{15:0}$	$C_{16:0}$	$C_{16:1}$	$C_{17:0}$	$C_{18:0}$
I триместр						
Контроль	1,52 ± 0,12	0,54 ± 0,06	23,8 ± 1,40	2,40 ± 0,10	0,78 ± 0,08	11,5 ± 1,20
1:3200	1,84 ± 0,10	0,71 ± 0,04	25,0 ± 1,20	2,70 ± 0,12	0,85 ± 0,06	13,6 ± 1,0
1:12800	2,0 ± 0,10*	0,86 ± 0,05*	27,1 ± 1,20	2,93 ± 0,14*	1,05 ± 0,06*	14,2 ± 0,90*
II триместр						
Контроль	1,78 ± 0,10	0,72 ± 0,07	25,2 ± 1,20	2,53 ± 0,09	0,84 ± 0,06	13,3 ± 1,0
1:3200	1,93 ± 0,13	0,80 ± 0,05	26,9 ± 1,40	2,81 ± 0,07*	0,98 ± 0,05	14,2 ± 0,86
1:12800	2,34 ± 0,11*	1,20 ± 0,06*	28,7 ± 1,0*	3,10 ± 0,10*	1,20 ± 0,04*	15,9 ± 0,70*
III триместр						
Контроль	1,80 ± 0,20	0,79 ± 0,06	25,9 ± 0,90	2,86 ± 0,08	0,94 ± 0,07	13,8 ± 1,0
1:3200	2,0 ± 0,18	0,94 ± 0,05	28,1 ± 1,20	2,94 ± 0,07	1,10 ± 0,05	15,0 ± 0,70
1:12800	2,52 ± 0,15*	1,26 ± 0,04*	29,0 ± 1,0*	3,24 ± 0,08*	1,38 ± 0,08*	17,3 ± 0,90*

Примечание. * – различия статистически значимы при $p(t) < 0,05$, $p(F) < 0,05$.

Самая большая в количественном отношении доля в спектре НЖК, как плазмы крови, так и мембран эритроцитов обследованных беременных, принадлежала пальмитиновой (С16:0) кислоте, так как она является основной, которую клетки синтезируют из ацетата, пирувата, лактата, лейцина и глюкозы при действии мультиферментного комплекса – синтазы ЖК. Концентрация стеариновой кислоты эритроцитов у женщин контрольной группы во II триместре несколько повышалась, тогда, как к концу срока гестации наблюдалась тенденция к ее снижению (см. табл. 1).

В целом повышение содержания НЖК в мембранах эритроцитов может быть проявлением компенсаторных реакций, направленных на поддержание мембран в жидкокристаллическом состоянии.

Свободные (неэтерифицированные) ЖК образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в адипозных тканях, и поступают в кровоток. В кровотоке плазменные ЖК или этерифицированы и большей частью связаны с альбумином, или неэтерифицированы и находятся в свободном состоянии. Регулируется образование свободных ЖК инсулином [2]. Поздняя стадия беременности характеризуется ускоренным фетоплацентарным ростом, повышением в материнской плазме концентраций лактогена, эстрогена, прогестерона. Полагается, при беременности происходит сдвиг энергетического метаболизма матери, направленный на снижение окислительных процессов в липидах, чтобы обеспечить растущий организм глюкозой, «высвободившейся в организме матери». Этот процесс

в большей степени обусловливается и регулируется повышенным содержанием свободных ЖК, которые, в свою очередь, регулируются повышенными концентрациями липолитических гестационных гормонов [7, 10]. Действительно, в норме на поздних сроках беременности, плазменные триглицериды повышены [3, 4], как и повышена липолитическая активность, что обеспечивает плод достаточным количеством важнейших энергетических соединений – НЖК.

У женщин с обострением ГВИ изменения ЖК профиля плазмы крови в I триместре характеризовались увеличением концентраций НЖК и моноенового аналога пальмитата – пальмолеиновой кислоты относительно значений группы контроля. Причем чем выше был титр антител IgG к ВПГ-1, тем выше оказывались показатели ЖК: при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200, содержание данной группы ЖК статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя группы контроля, исключение составляла концентрация пентадекановой кислоты, которая достоверно увеличивалась (см. табл. 1). В группе беременных женщин с титром антител IgG к ВПГ-1 1:12800 в данный период содержание НЖК достоверно увеличивалось: концентрация миристиновой кислоты в плазме периферической крови повышалась на 31,5%; пентадекановой – на 59%; маргариновой – на 35%; стеариновой – на 23% (см. табл. 1).

Во II триместре количество НЖК в плазме крови женщин с обострением ГВИ при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 статистически значимо не отличалось от показателей контрольной группы. Концентрация пальмолеиновой кислоты увеличивалась на 11% (см. табл. 1). Нарастание титра антител Ig G к ВПГ-1 до 1:12800 способствовало достоверному повышению содержания всей данной группы ЖК. Так, средние показатели концентрации миристиновой кислоты увеличивались на 31%, пентадекановой кислоты на 67%. Одновременно отмечалось повышение в плазме крови женщин с титром антител 1:12800 количества пальмитиновой кислоты и ее моноенового аналога на 14 и 22,5% соответственно (см. табл. 1). Поглощение клетками повышенного количества пальмитиновой кислоты нарушает реакцию клеток на действие гормонов, в том числе инсулина, инициирует апоптоз клеток [5]. Содержание маргариновой и стеариновой НЖК плазмы периферической крови во II триместре женщин инфицированных ВПГ также было достоверно увеличено на 43% и 19,5%, соответственно (см. табл. 1).

Аналогичная динамика изменений жирно-кислотного состава плазмы крови беременных с обострением ГВИ наблюдалась в III триместре. Происходило дальнейшее увеличение доли НЖК и моноеновой пальмолеиновой кислоты относительно показателей контрольной группы (см. табл. 1). Если при титре антител Ig G к ВПГ-1 1:3200 показатели данной группы кислот статистически значимо не отличались от контрольных, то при нарастании титра антител до 1:12800 отмечались наиболее выраженные сдвиги в содержании пентадекановой, пальмолеиновой, маргариновой ЖК. Разница с показателями группы контроля обнаруживала высокую степень достоверности ($p < 0,001$).

При обострении ГВИ в период гестации в липидах мембран эритроцитов женщин в I триместре (титр антител IgG к ВПГ-1 1:3200) содержание НЖК (миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, маргариновой, стеариновой) статистически значимо не отличалось от показателей группы контроля (см. табл. 2).

При нарастании титра антител IgG к ВПГ-1 до 1:12800 содержание миристиновой и пентадекановой кислот в липидах эритроцитов женщин в I триместре увеличивалось на 49 и 53%, соответственно. Содержание пальмитиновой и маргариновой ЖК липидов эритроцитов женщин в данный период также повышалось, хотя степень достоверности составляла 95% (см. табл. 2). При этом необходимо отметить, что концентрация пальмолеиновой кислоты липидов эритроцитарных мембран беременных в I триместре при высокоактивной ГВИ снижалась на 19% (см. табл. 2).

Второй триместр является наиболее критическим периодом гестации поскольку именно в эти сроки наблюдается максимальное напряжение механизмов биохимической адаптации, обусловленное интенсивным ростом плода и быстрым увеличением размеров матки. Возникающие различного рода осложнения в данный период приводят к разбалансировке физиологических взаимоотношений, как общего липидного метаболизма, так и их ЖК состава. Поэтому обострение ГВИ во II триместре гестации способствовало также изменению данной группы ЖК. При титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 содержание миристиновой кислоты липидов эритроцитов женщин увеличивалось на 29%, а при нарастании тира антител до 1:12800 на 62% (см. табл. 2). При низком титре антител IgG к ВПГ-1 содержание пентадекановой и пальмитиновой ЖК в липидах эритроцитов мембран не отличалось от показателей контрольной группы, при нарастании титра антител IgG к ВПГ-1 до

1:12800 увеличивалось на 26 и 21 % соответственно (см. табл. 2). Чем выше в эритроцитах содержится пальмитиновой кислоты, тем выше активность Na-,K-АТФазы и накопление в цитозоле натрия, что является причиной задержки воды, набухания клеток и развития осложнений беременности [6].

Таблица 2

Состав жирных кислот липидов эритроцитов у беременных с обострением герпесвирусной инфекции (% от суммы)

Группа	$C_{14:0}$	$C_{15:0}$	$C_{16:0}$	$C_{16:1}$	$C_{17:0}$	$C_{18:0}$
I триместр						
Контроль	1,66 ± 0,15	0,60 ± 0,04	20,8 ± 1,20	3,52 ± 0,16	1,20 ± 0,08	9,86 ± 1,10
1:3200	1,93 ± 0,10	0,71 ± 0,05	22,1 ± 1,10	3,20 ± 0,12	1,31 ± 0,05	9,92 ± 0,82
1:12800	2,48 ± 0,11*	0,92 ± 0,03*	24,5 ± 1,15*	2,86 ± 0,19*	1,46 ± 0,06*	10,3 ± 0,93
II триместр						
Контроль	1,81 ± 0,19	0,69 ± 0,05	22,0 ± 1,10	3,71 ± 0,24	1,28 ± 0,05	10,2 ± 0,90
1:3200	2,34 ± 0,12*	0,76 ± 0,04	23,4 ± 1,10	3,58 ± 0,16	1,53 ± 0,08*	11,3 ± 0,85
1:12800	2,93 ± 0,21*	0,87 ± 0,03*	26,6 ± 1,12*	3,14 ± 0,18	1,77 ± 0,07*	12,9 ± 0,70*
III триместр						
Контроль	1,72 ± 0,13	0,94 ± 0,06	24,3 ± 1,0	2,93 ± 0,22	1,49 ± 0,05	9,32 ± 0,54
1:3200	2,16 ± 0,11*	1,16 ± 0,05*	26,8 ± 1,14	2,77 ± 0,19	1,82 ± 0,08*	11,2 ± 0,60*
1:12800	2,61 ± 0,10*	1,30 ± 0,05*	28,0 ± 1,12*	2,34 ± 0,16*	2,10 ± 0,06*	14,4 ± 0,81*

Примечание. * – различия статистически значимы при $p(t) < 0,05$, $p(F) < 0,05$.

Необходимо отметить, что при достаточно высоком уровне пальмитиновой кислоты, содержание ее моноенового аналога пальмолеиновой кислоты в липидах эритроцитарных мембран во II триместре гестации статистически значимо не отличалось как при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200, так и при его нарастании до 1:12800 (см. табл. 2). Однако в противоположность пальмолеиновой кислоты, содержание маргариновой в липидах эритроцитарных мембран женщин с обострением ГВИ во II триместре увеличивалось при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 на 19,5 %, а при титре антител 1:12800 на 38 %, по сравнению с контролем (см. табл. 2).

Содержание стеариновой кислоты липидов мембран эритроцитов женщин с обострением ГВИ статистически значимо мало отличалось от показателя группы контроля при низком титре антител IgG к ВПГ-1 и достоверно увеличивалось при нарастании титра антител до 1:12800 (см. табл. 2). Таким образом, общее содержание данной группы ЖК в липидах эритроцитов во II триместре гестации беременных, инфицированных ВПГ, увеличивалось на 21,3 %.

В III триместре гестации наблюдалось дальнейшее увеличение доли НЖК в липидах эритроцитов женщин с ГВИ, различия с контролем составляли 25 %. Наиболее выраженные сдвиги приходились на период, когда в периферической крови женщин регистрировался титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800, тогда как при титре антител IgG к ВПГ-1 1:3200 содержание данной группы кислот статистически значимо не отличалось от показателей группы контроля (см. табл. 2). При этом необходимо отметить, что концентрация моноеновой пальмолеиновой кислоты в отличие от НЖК при обострении ГВИ в III триместре гестации в липидах периферической крови клеток наоборот снижалась (см. табл. 2).

Заключение

Таким образом, можно предположить, что избыточное увеличение концентрации НЖК, выявленное в периферической крови женщин с осложнением беременности обострением ГВИ, происходит в результате активации липолиза и гидролиза триглицеридов, являющихся основным источником НЖК. В III триместре гестации организм беременной женщины переходит на новый уровень работы, начинается подготовка к родам. Образование жировых запасов в организме здоровой беременной отмечается в течение первых 30 недель, затем прекращается или продолжается, но происходит уже медленно. Обострение же ГВИ в данный период, с высоким по интенсивности течением (повышение титра антител IgG к ВПГ-1 1:12800), способствует, по нашему мнению, нарушению этого процесса, в результате чего НЖК продолжают накапливаться в мембранах эритроцитов и плазме крови женщин. С одной стороны, накопление НЖК в периферической крови женщин с обострением ГВИ может быть

одним из положительных факторов, способствующих адекватному поступлению высокоэнергетических продуктов и оптимальной трофики плода. С другой же стороны, чрезмерное накопление НЖК в мембранах эритроцитов способствует уплотнению липидного бислоя, что отражается на увеличении относительной микровязкости и снижении текучести клеточных мембран. В результате чего будет нарушен транспорт газов к тканям организма беременной женщины и плода, следовательно, ребенок может родиться с признаками гипоксического состояния.

Список литературы

1. Биохимия: учебник для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – С. 417–426.

2. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинрезистентности и ишемии // Клинико-лаб. консилиум. – 2008. – Вып. 5, № 25. – С. 4–16.

3. Дорофиенко Н.Н., Ишутина Н.А. Изменение состава липидного спектра сыворотки крови у женщин во время беременности при поражении организма герпес-вирусной инфекцией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2008. – Вып. 28. – С. 28–32.

4. Луценко М.Т., Довжикова И.В. Роль липидов при беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2010. – Вып. 36. – С. 7–14.

5. Диагностическое значение определения индивидуальных этерифицированных и неэтерифицированных жирных кислот в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / В.Н. Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 3. – С. 3–9.

6. Изменение содержания индивидуальных С16 и С18 жирных кислот в липидах сыворотки крови с гиперлипидемией при действии фибратов / В.Н. Титов [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 4. – С. 3–7.

7. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and gestational diabetes mellitus // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 1–10.

8. Carren J.P., Dubacy J.P-J. Adaptation of a micro-seale metod to the micro-seale for fatty acid methyl trausestenif: cation of biological lipid extracts // Chromatography. – 1978. – № 151. – P. 384–390.

9. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple metod for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // Biol. Chem. – 1957. – № 226. – P. 497–509.

10. Homko C., Sivar C.J., Chen X Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus // Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 568–573.

References

1. Severin E.S. Biohimiya: uchebnik dlya VUZov [Biochemistry: the Textbook for HIGH SCHOOLS]. Moscow, Geotar-Med; 2004. pp. 417–426.

2. Vel'kov V.V. *Kliniko-laboratornyy konsilium* – Clin.-lab. konsilium, 2008, no. 5 (24), pp. 4–16.

3. Dorofienko N.N., Ishutina N.A. *Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniya* – Bul. Physiol. and Pathol. of respiration, 2008, no. 28, pp. 28–32.

4. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V. *Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniya* – Bul. Physiol. and Pathol. of respiration, 2010, no. 36, pp.7–14.

5. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Fedorov S.V., Tishinin M.A., Balakina M.V., Lisizyn D.M., Kuharchuk K.K. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* – Clinical. Lab. Diagnostica, 2006, no.3, pp. 3–9.

6. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Kuharchuk K.K., Balakina M.V., Tishinin M.A., Amelyushkina V.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* – Klinical. Lab. Diagnostica, 2006, no. 4, pp. 3–7.

7. Boden G. Obstet. Gynecol. Clin. North Am., 1996, no. 23 (1), pp.1–10.

8. Carren J.P., Dubacy J.P-J. Chromatography, 1978, no. 151, pp. 384–390.

9. Folch J., Lees M., Sloane G.H. Biol. Chem. 1957, no. 226, pp. 497–509.

10. Homko C., Sivar C.J., Chen X. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, no. 86 (2), pp. 568–573.

Рецензенты:

Соловьева А.С., д.м.н., заместитель директора по научной работе Хабаровского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, г. Хабаровск;

Быстрицкая Т.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУВПО «АГМА» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Благовещенск.

Работа поступила в редакцию 12.03.2012.

УДК 614.27: 618.1 (470.630)

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С КАНДИДОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Кобыльченко М.Ю., Кабакова Т.И., Котовская О.В.

ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: kabtais@mail.ru

В настоящее время острой проблемой отечественного здравоохранения является репродуктивное здоровье женщин. Изучены показатели гинекологической заболеваемости женщин детородного возраста, проживающих в Ставропольском крае. Выявлено, что на долю кандидозного вульвовагинита (КВВ) приходится 37,0% случаев воспалительных гинекологических заболеваний. Среди беременных у 71,0% выявлен КВВ. Выделены факторы риска возникновения КВВ: табакокурение, неправильное и нерациональное питание, избыточная масса тела, стрессы и другое. Социологический опрос 102 посетительниц женских консультаций показал, что 27,5% занимаются самолечением КВВ. При выборе лекарственных препаратов потребители чаще всего обращают внимание на высокую терапевтическую эффективность (67,6%) и стоимость (44,1%). Отсутствие побочных эффектов ЛП является важным для 39,2% опрошенных женщин. Из числа анкетируемых 47,1% женщин затрачивают на ЛП для лечения КВВ до 500 руб. Подчеркнуто значение информационной работы врачей и провизоров среди женщин для пропаганды и обучения их здоровому образу жизни.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье женщин, кандидозный вульвовагинит, лекарственные препараты, социологический опрос, факторы риска, самолечение

MAIN RESULTS OF SOCIAL RESEARCH GYNECOLOGICAL PATIENTS WITH CANDIDA INFECTION ON EXAMPLE OF STAVROPOL REGION

Kobylchenko M.Y., Kabakova T.I., Kotovskaya O.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: kabtais@mail.ru

The acute problem of national health care at present is a women's reproductive health. The rates of gynecological morbidity in women of childbearing age living in the Stavropol Territory have been carried out. It was revealed that the proportion of vulvovaginal candidiasis (VVC) has 37,0% of cases of inflammatory gynecological diseases. Among pregnant women from 71,0% detected VVC. Risk factors for VVC: smoking, unhealthy and poor nutrition, overweight, stress, and more have been identified. Social Survey 102 antenatal clinic attendees showed that 27,5% engaged in self-SSC. When choosing a drug consumers often pay attention to the high therapeutic efficacy (67,6%) and cost (44,1%). The absence of side effects of medicines is important for 39,2% of women surveyed. 47,1% of the responded women spend on medicines for the treatment of vulvovaginal candidiasis to 500 rubles. The significance of the information of physicians and pharmacists for women to promote and teach them healthy lifestyle has been emphasized

Keywords: reproductive health of women, vulvovaginal candidiasis, medicines, a survey, risk factors, self-care

Репродуктивное здоровье – важный фактор, который формирует благоприятные демографические перспективы страны. В настоящее время в России существует проблема рождаемости, которая в немалой степени связана со снижением числа женщин детородного возраста, ухудшением их здоровья. Поэтому охрана и реабилитация детородной функции граждан, снижение заболеваемости женщин и новорожденных детей является одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения [8].

Учитывая, что в зоне риска находятся женщины репродуктивного возраста, сочли необходимым далее провести анализ демографической ситуации и показателей здоровья женщин в Ставропольском крае. Источником служили данные статистической отчетности информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения и социального развития Ставропольского края. Численность населения края на 01.01.2010 года составила 2711,8 тыс. чел. и увеличилась на 4,5 тыс. чел. (на 01.01.2009 г. – 2707,3 тыс.). Весь этот прирост обеспечен только миграцией.

Число родившихся в крае незначительно уменьшилось на 169 чел. с 33007 до 32838. В то же время уровень рождаемости в 2009 году составил 12,1 на 1000 населения, лишь на 0,8% ниже предыдущего 2008 г. В 2010 г. показатель рождаемости составил 12,2 на 1000 населения, и является одним из самых высоких за последние 17 лет.

Уровень рождаемости зависит от численности женщин в возрасте деторождения от 15 до 49 лет и состояния их здоровья. Среди показателей здоровья женщин особое место занимает гинекологическая заболеваемость, оказывающая влияние на репродуктивную функцию, материнскую смертность, генеративную функцию, работоспособность, детскую и перинатальную смертность. Одним из распространенных

гинекологических заболеваний является кандидозный вульвовагинит (КВВ), вызываемый грибами рода Candida. Изучение данных литературы позволило выделить негативные последствия влияния Candida на здоровье женщины (рис. 1).

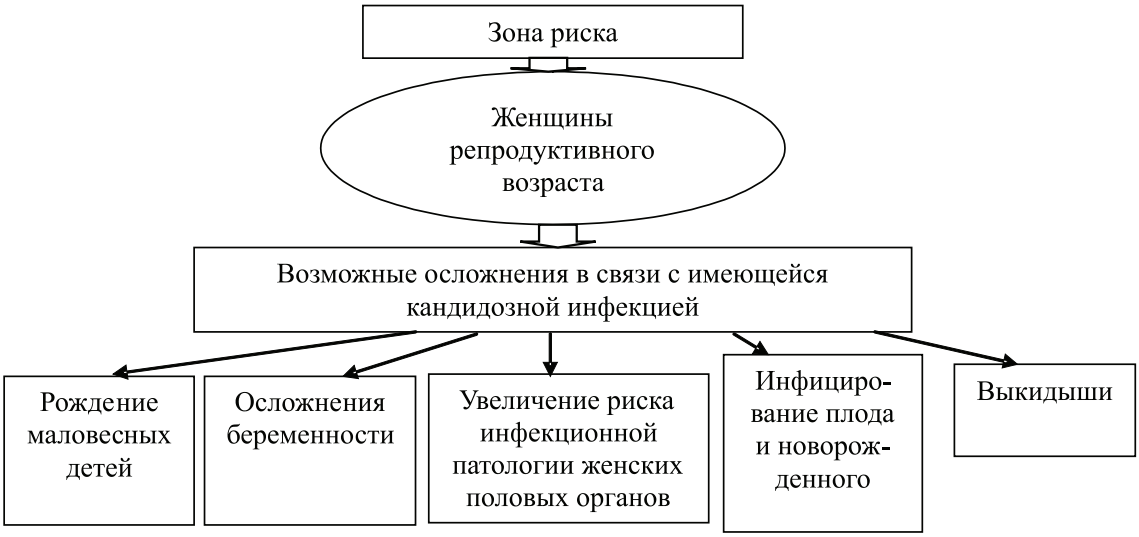


Рис. 1. Негативные последствия влияния кандидозного вульвовагинита на здоровье женщины

Кандидозный вульвовагинит, относящийся к одной из наиболее распространенных форм инфекционных заболеваний нижних половых путей женщин, представляет определенный интерес для проведения научных исследований с целью совершенствования лекарственного обеспечения больных с данной патологией и может быть выделен в качестве самостоятельного сегмента фармацевтического рынка [5].

Одним из этапов маркетинговых исследований внешней рыночной среды является анализ потребителей – гинекологических больных. Пациент – это самое важное и, вероятно, самое уязвимое звено в системе «врач-пациент-провизор», и на решение проблем и удовлетворение потребностей пациента, связанных со здоровьем и применением лекарственных препаратов (ЛП), должны быть направлены все действия врача и фармацевтического работника [3, 9, 10].

Как показывают исследования, величина и структура потребностей у каждой группы населения имеют свои особенности, тем более у людей, страдающих различными заболеваниями. В частности, образованность пациента, влияет на его медицинскую и фармацевтическую культуру, отношение к здоровью и рекомендациям лечащих врачей и провизоров. Несоблюдение лекарственного режима пациентами стало широко распространённым явлением и причиной частых рецидивов, приводящих к снижению эффективности лечения [2, 4].

Сведения о мотивациях и предпочтениях больных при выборе ЛП необходимо учитывать при формировании в аптечных организациях ассортимента лекарственных препаратов для лечения КВВ [1, 6].

В результате проведенного анализа выкопировок анонимных данных амбулаторных карт установлено, что из обратившихся в женские консультации 61,4 % пациенток находятся в возрасте от 20 до 35 лет и 27,7 % в возрасте от 36 до 50 лет. За помощью обратились в основном жительницы городской местности – 82,4 %, а сельской 17,6 %. Установлено, что на долю КВВ приходится 37 % случаев воспалительных заболеваний нижних половых путей, а из числа беременных у 71 % выявлен КВВ. Женщины с КВВ имеют сопутствующие гинекологические заболевания – 21,4 % бактериальный вагиноз, вагиниты различной этиологии – 16,3 %, заболевания шейки матки (псевдоэрозия, цервицит и др.) и миома матки (подавляющее большинство в возрастной категории старше 40 лет) соответственно у 11,1 % и 8,5 %, а также заболевания желудочно-кишечного тракта – 15,2 %, эндокринной системы – 8,5 %. Почти половина пациенток имеют по 2–3 гинекологических заболевания одновременно.

Курс лекарственной терапии для большинства больных (60,9 %) состоял из 3 назначений ЛП. Примерно 16,5 % больным назначалось 4–5 препаратов, что обусловлено в основном наличием сопутствующих заболеваний и, следовательно, необходимостью проведения интенсивной фармакотерапии.

Опросы считаются основным методом получения маркетинговой информации

о потребителях, их поведении, мнениях и предпочтениях. Поэтому при проведении исследований на рынке лекарственных средств методы прикладной социологии нашли широкое применение [7].

Инструментом проведенного нами социологического опроса служила специально подготовленная анкета, содержащая 20 вопросов. Респондентами являлись 102 посетительницы женских консультаций Ставропольского края. Установлено, что состоят в браке 57,8% опрошенных женщин, 51,9% имеют детей, у 31,4% есть один ребенок.

Одним из факторов, определяющих культуру здорового образа жизни и возможные риски возникновения и рецидива заболеваний, является систематичность наблюдения у врача-специалиста. Следует отметить, что 48,0% женщин посещают врача-гинеколога нерегулярно и только при возникновении тревожных симптомов, 30,4% приходят на врачебный прием ежегодно, 21,6% посещает врача каждые полгода.

В вопросах профилактики и снижения показателя заболеваемости КВВ большое значение имеет исследование факторов риска его возникновения. Факторы риска могут быть как предрасполагающие (приводят к снижению иммунитета, гормональным перестройкам организма), так и провоцирующие (подавляют нормальную микрофлору) кандидозную инфекцию. Кроме того ряд показателей характеризует и культуру здорового образа жизни женщин. Нами проведен анализ факторов риска возникновения КВВ и выявлены основные из них (рис. 2).

Рис. 2. Факторы риска возникновения КВВ

Как показано на рис. 2, среди респондентов 61,8% считают, что неправильно и нерационально питаются, а 58,8% не занимаются физической культурой. Среди опрошенных 21,6%, убеждены, что у них избыточная масса тела; 20,6% признаются, что часто подвержены переживаниям и стрессам. Еженедельно употребляет алкоголь 19,6% респондентов; 18,6% женщин признались, что курят. Некоторые факторы риска КВВ и других заболеваний, указанные респондентами, относятся к вредным привычкам, формирующимся в молодости; злоупотребление ими способствуют возникновению и рецидиву заболеваний. Из респондентов 15,7% не совмещают прием антибиотиков с противогрибковыми ЛП, а также средствами, корректирующими микрофлору, что может явиться причиной возникновения КВВ.

Следует отметить, что на основании имеющегося опыта, самолечением КВВ занимаются 27,5% опрошенных; прекращают курс лечения при первых признаках улучшения 22,5% пациенток; внимательно читают инструкцию по применению лекарственных препаратов только 66,7% опрошенных.

По результатам социологического опроса также были выявлены и основные причины, побуждающие женщин заниматься самолечением: недостаток времени на посещение специалиста (положительный ответ дали 65,7% респондентов); 30,4% респондентов считают достаточным объем собственных знаний о лекарственных препаратах и правилах их приема; 21,4% участников анкетирования выразили недоверие решению врача, что является высоким показателем.

Считают, что владеют информацией о причинах появления и рецидивах «молочницы», о правильности лечения и методах профилактики 57,8% женщин, в то же время 42,2% – характеризуют свои знания как недостаточные.

Опасность самолечения КВВ, обусловлена тем, что женщина не может учесть результат взаимодействия противогрибкового лекарственного препарата с другими, которые она может применять в данный момент, не учитывать фактор резистентности и т.д.

Следовательно, фармацевтические работники (первостольники), оказывающие информационно-консультативные услуги посетителям, при отпуске лекарственных препаратов больным должны обращать их внимание на выполнение всех рекомендаций врача.

Далее были изучены мотивации, выбор и платежеспособный спрос респондентов при покупке лекарственных препаратов. Полученные данные представлены в таблице.

Мотивация и выбор лекарственных препаратов женщинами

Фактор мотивации	Количество потребителей	
	абсолютное число	доля, %
1. Место приобретения ЛП		
муниципальные аптеки	11	10,8
частные	9	8,8
форма собственности не имеет значения	82	80,4
2. Выбор аптечной организации		
широта ассортимента	74	72,5
удобное расположение аптеки	69	67,6
профессионализм и поведение аптечных работников	50	49,0
3. Предпочтение по способу применения		4
ЛП для внутреннего применения	47	6,1
для местного применения	46	45,1
не имеет значения	10	9,8
4. Выбор производителя		
отечественный	22	21,6
зарубежный	60	58,8
не имеет значения	20	19,6
5. Выбор препарата		
назначение врача	78	76,5
консультация провизора	71	69,6
собственные знания	31	30,4
реклама	18	17,6
рекомендации друзей, знакомых	10	9,8
6. Решающий фактор при покупке ЛП		
эффективность	69	67,6
цена	45	44,1
отсутствие побочных эффектов	40	39,2
7. Готовы затрачивать на приобретение ЛП		
до 200 руб.	21	20,6
от 201 до 500 руб.	48	47,1
от 501 до 1000	23	22,5
более 1001 руб.	10	9,8

Как следует из данных таблицы, при выборе аптечной организации женщины уделяют особое внимание широте ассортимента (72,5 %), предпочитая лекарственные препараты для внутреннего употребления (46,1 %) и местного применения (45,1 %). Решающим фактором при покупке ЛП для 76,6 % респондентов является его эффективность. При этом на приобретение ЛП 67,7 % опрошенных могут затрачивать до 500 рублей.

Полученный результат анкетирования женщин позволил сделать вывод о том, что у большинства из них отсутствуют необходимые знания о правилах приема лекарственного препарата, возможных негативных последствиях при условии неполного курса лечения заболевания. Учитывая, что большинство опрашиваемых – молодые женщины репродуктивного возраста, обоснованным является необходимость пропаганды здорового образа жизни, а также создание постоянно действующей информационной системы, направленной на повышение уровня знаний о влиянии и возможностях снижения негативных факторов на здоровье и санитарно-гигиеническое воспитание.

Список литературы

1. Дорофеева В.В. Исследование факторов потребительского поведения, влияющих на интегрированную оценку воспринимаемого качества фармацевтической помощи / В.В. Дорофеева, О.В. Синайская // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. – 2004. – № 4 (28). – С. 56–64.

2. Дорофеева В.В. Моделирование потребительского поведения на рынке препаратов психофармакологического действия / В.В. Дорофеева, Е.Е. Лоскутова // Фармация. – 1998. – Т. 47, № 4. – С. 28–36.

3. Дремова Н.Б. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении / Н.Б. Дремова, А.И. Овод, Э.А. Коржавых.– Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 412 с.

4. Киселева Л.Г. Изучение проблемы самолечения и безрецептурного отпуска лекарственных средств / Л.Г. Киселева, А.В. Солонинина, Е.В. Акатова // Человек и лекарство: тез. докл. 5 Рос. нац. конгр., апр. 1998 г. – М., 1998. – С. 691.

5. Кобыльченко М.Ю. Анализ структуры заболеваемости гинекологических больных региона Кавказских Минеральных Вод / М.Ю. Кобыльченко // Молодые ученые – медицине: тез. докл. 5 науч. конф. молодых ученых. – Владикавказ: СОГМА, 2006. – С. 56–57.

6. Кононова С.В. Качество фармацевтических услуг как гарант эффективности лекарственной помощи // Аптечная сеть России: тез. докл. 7 Всерос. конф. – М., 2002. – С. 38.

7. Маркетинговые исследования потребителей медицинских и фармацевтических товаров и услуг: метод. рекомендации / Н.Б. Дремова [и др.]. – Курск: КГМУ, 2001. – 94 с.

8. Охрана здоровья населения в правовой системе Российской Федерации / Н.Ф. Герасименко [и др.] // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2004. – № 2. – С. 23–27.

9. Рациональная терапия и протоколы ведения больных / П.А. Воробьев [и др.] // Ремедиум. – 2003. – № 12. – С. 12–16.

10. Софронов Г.А. Концепция исследования качества жизни в медицине. Возможности при экспертизе новых лекарственных препаратов / Г.А. Софронов, Л.А. Новик, Т.И. Ионова // Клинич. исследования лек. средств в России. – 2003. – № 3-4. – С. 14–17.

References

1. Dorofeeva V.V. *Issledovanie faktorov potrebitel'skogo povedenija, vlijajuwih na integrirovannuju ocenku vosprinimaemogo kachestva farmacevticheskoj pomowi* / V.V. Dorofeeva, O.V. Sinajskaja – Vestn. RUDN. Ser. Medicina. 2004. no. 4 (28). pp. 56–64.

2. Dorofeeva, V.V. *Modelirovanie potrebitel'skogo povedenija na rynke preparatov psihofarmakologicheskogo dejstvija* / V.V. Dorofeeva, E.E. Loskutova – Farmacija. 1998. T. 47, no. 4. pp. 28–36.

3. Dremova N.B. *Osnovy farmacevticheskoj pomowi v zdravoohranenii* / N.B. Dremova, A.I. Ovod, Je.A. Korzhavyh. Kursk: GOU VPO KGMU Roszdrava, 2009. 412 p.

4. Kiseleva L.G. *Izuchenie problemy samolechenija i bezrecepturnogo otpuska lekarstvennyh sredstv* / L.G. Kiseleva, A.V. Soloninina, E.V. Akatova – Chelovek i lekarstvo: tez. dokl. 5 Ros. nac. kongr., apr. 1998 g. M., 1998. pp. 691.

5. Kobyl'chenko M.Ju. *Analiz struktury zabolevaemosti ginekologicheskih bol'nyh regiona Kavkazskih Mineral'nyh Vod – Molodye uchenye – medicine: tez. dokl. 5 nauch. konf. molodyh uchenyh*. Vladikavkaz: SOGMA, 2006. pp. 56–57.

6. Kononova, S.V. *Kachestvo farmacevticheskih uslug kak garant jeffektivnosti lekarstvennoj pomowi* / S.V. Kononova – *Aptechnaja set' Rossii: tez. dokl*. 7 Vseros. konf. M., 2002. pp. 38.

7. *Marketingovye issledovanija potrebitelej medicinskih i farmacevticheskih tovarov i uslug: metod. rekomendacii* / N.B. Dremova [i dr.]. Kursk: KGMU, 2001. 94 p.

8. Ohrana zdorov'ja naselenija v pravovoj sisteme Rossijskoj Federacii / N.F. Gerasimenko [i dr.] – Zdravoohranenie Ros. Federacii. 2004. no. 2. pp. 23–27.

9. *Racional'naja terapija i protokoly vedenija bol'nyh* / P.A. Vorob'ev [i dr.] – Remedium. – 2003. no. 12. pp. 12–16.

10. Sofronov, G.A. *Koncepcija issledovanija kachestva zhizni v medicine. Vozmozhnosti pri jekspertize novyh lekarstvennyh preparatov* / G.A. Sofronov, L.A. Novik, T.I. Ionova – Klinich. issledovanija lek. sredstv v Rossii. 2003. no. 3-4. pp. 14–17.

Рецензенты:

Егорова С.Н., д. фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань;

Молчанов Г.И., д. фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 29.02.2012.

УДК 611.711:004.9

СОВОКУПНОСТЬ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

[1]Комлева Н.Е., [1]Спирин В.Ф., [1]Бакуткин В.В., [1]Скворцов В.О., [2]Большаков А.А., [2]Глазков В.П., [2]Дауров С.К.

[1]ФБУН «Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора», Саратов, e-mail: medvostok@gmail.com;

[2]ФГБОУВПО «Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина», Саратов

В данной статье рассматривается способ оценки состояния межпозвонковых дисков пояснично-крестцового уровня позвоночника человека с использованием компьютерного анализа МРТ-изображений позвоночника. Алгоритм оценки включает в себя объективизацию совокупности визуальных оптических характеристик МРТ-изображения межпозвонкового диска на основании данных, полученных при компьютерной обработке МРТ-изображений: среднего уровня яркости диска, среднеквадратического отклонения текущей яркости от среднего уровня, ориентации вертикальной оси диска относительно горизонтали, высоты, формы диска, а также кривизну верхних и нижних границ МРТ-изображения мепозвонкового диска. В статье приводятся формулы расчета среднего уровня яркости и среднеквадратичного отклонения текущей яркости от среднего, а также приведены примеры оценки совокупности оптических характеристик, иллюстрирующих деструктивные изменения в дисках в разных возрастных группах. Разработанный авторами комплексный подход позволяет значительно повысить эффективность лучевой диагностики при заболеваниях позвоночника.

Ключевые слова: межпозвонковый диск, магнитно-резонансная томография, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника

SET OF FEATURES FOR THE ASSESSMENT OF INTERVERTEBRAL DISC

[1]Komleva N.E., [1]Spirin V.F., [1]Bakutkin V.V., [1]Skvortsov V.O., [2]Bolshakov A.A., [2]Glazkov V.P., [2]Daurov S.K.

[1]Saratov Scientific Research Iinstitute of Rural Hygiene of Rospotrebnadzor, Saratov, e-mail: medvostok@gmail.com;

[2]Saratov State Technical University n.a. Y.A. Gagarin, Saratov

Quantitative measurement of the intervertebral disc degeneration is important for various fields of medicine. Magnetic resonance imaging (MRI) reflects the biochemical and structural changes in the disc and is optimal for the assessment of the discs. This article presents the results of his own research on ways to assess the status of the intervertebral discs of the lumbosacral level of the human spine, the results of computer analysis of MRI – images. The evaluation was based on the determination of the quantitative data obtained from computer analysis of the optical characteristics of MRI – images of the intervertebral disc :the average brightness MRI – images of the intervertebral disc, the standard deviation of the mean brightness level,measurement of height and form of MRI – images of the intervertebral disc, and the measurement of the curvature of the upper and lower boundaries of MRI images of the intervertebral disc. Designed by the authors of a comprehensive approach to quantify the visual optical characteristics of the intervertebral disc can significantly improve diagnosis of diseases of the spine.

Keywords: intervertebral disc, magnetic resonance imaging, degenerate-distrophic diseases of the spine

Деструктивные изменения межпозвонковых дисков (МПД) являются одной из причин развития вертеброгенного болевого синдрома. В настоящее время для исследования МПД наиболее информативным методом является магнитно-резонансная томография (МРТ). Суждение о состоянии МПД основывается на оценке совокупности признаков, к которым относятся высота дисков, интенсивность сигнала, границы фиброзного кольца, дифференцировка пульпозного ядра и фиброзного кольца [3, 5, 6]. Однако анализ результатов МРТ носит в достаточной степени субъективный характер, так как базируется на качественном описании перечисленных признаков [1, 5] и в высокой степени зависит от клинического опыта и квалификации врачей-радиологов. При этом развитие новых медицинских и информационных технологий увеличивает потребность в объективизации диагностических методов. В литературе подчёркивается целесообразность внедрения в практику магнитно-резонансных диагностических индексов, основанных на планиметрических показателях с целью объективизации интерпретации и оценки картины деструктивных изменений в МПД и перехода на автоматическую диагностику дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника [2].

Нами разработан способ компьютерного анализа цифровых магнитно-резонансных томограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника, позволяющий про-

водить в автоматическом режиме оценку совокупности признаков, характеризующих состояние МПД, на основании количественных показателей. К данным признакам относятся средний уровень яркости МПД, среднеквадратическое отклонение от среднего уровня яркости, ориентация, высота и форма диска, верхняя и нижняя границы межпозвонкового диска. Совокупность перечисленных характеристик позволяет судить об объективном состоянии каждого диска в отдельности и получить интегральную оценку состояния межпозвонковых дисков на всём изучаемом отделе позвоночника [2, 4, 6].

Средний уровень яркости отражает интенсивность сигнала МПД и характеризует биохимические свойства ткани. Средний уровень определяется путем суммирования яркостей всех точек диска и деления на количество точек.

$$m = \frac{\sum_i \sum_j g(i, j)}{N}, \qquad (1)$$

где m – средний уровень яркости (математическое ожидание), $g(i,j)$ – яркость текущей точки с координатами (i, j), N – количество точек изображения.

Среднеквадратическое отклонение от среднего уровня яркости отражает степень «однородности» МПД. Для вычисления данного показателя следует извлечь квадратный корень из общей суммы квадратов разности между текущей яркостью и средним уровнем яркости.

$$std = \frac{\sum_i \sum_j \left(g(i, j) - m\right)^2}{N}, \qquad (2)$$

где std – среднеквадратическое отклонение яркости от среднего уровня (стандартная девиация).

Ориентация МПД характеризует наклон большой оси данного диска относительно горизонтальной линии и определяется стандартной функцией MATLAB.

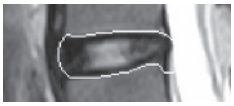
Высота МПД является важным показателем, отражающим выраженность деструктивных изменений. Для определения данного параметра следует установить диск в горизонтальное положение путем поворота его контура на угол ориентации, но в противоположном направлении. При этом по вертикали через точку центра определяется высота межпозвонкового диска.

Форма МПД может изменяться при пролабировании диска, нарушении целостности фиброзного кольца и представляет собой интегральную оценку погрешности формы в процентах.

Деструктивные изменения МПД сопровождаются уплощением **верхних и нижних границ,** что обусловливает важность оценки данного параметра.

В таблице приведены три примера компьютерного анализа цифровых магнитно-резонансных томограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Совокупность признаков, характеризующих состояние МПД, полученная в ходе компьютерного анализа (L3/L4)

Изучаемые параметры	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Микроизображение МПД			
Возраст обследуемых	25 лет	37 лет	49 лет
Средний уровень яркости	94	66	39
Среднеквадратичное отклонение	74	53	16
Высота диска	28	26	20
Форма диска	8	13	8
Радиус верхней границы	1,8	2,7	2
Радиус нижней границы	4,6	2,1	-7,9

Таким образом, оценка состояния МПД предлагаемым способом позволяет повысить эффективность диагностических мероприятий при вертеброгенном болевом синдроме за счет количественных показателей, что увеличивает точность измерения и способствует динамическому наблюдению. Автоматизация компьютерного анализа цифровых магнитно-резонансных томограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника позволит широко внедрять данный метод в практическое здравоохранение, создавая автоматизированное рабочее место для врачей неврологов, нейрохирургов, реабилитологов. Данные компьютерного анализа могут быть использованы для обоснования врачебного заключения МРТ исследования позвоночника, формирования баз данных и создания экспертных систем.

Список литературы

1. МРТ диагностика дегенеративных изменений позвоночника / М.А. Лихачевская, Л.А. Здоровец, И.В. Зюзькова, С.П. Шиленок // Новости лучевой диагностики. – 1998. – № 4. – С. 24–25.

2. Остеохондроз шейного отдела позвоночника: некоторые проблемы диагностики и медицинской реабилитации / А.Н. Михайлов, Э.Е. Малевич, И.С. Абельская, О.А. Михайлов // Медицинские новости. – 2003. – №9. – С. 14–18.

3. Fardon D.F., Milette P.C. Nomenclature and Classification of Lumbar disc pathology // Spine. – 2001. – № 5. – P. 93–113.

4. Texture-based quantification of lumbar intervertebral disc degeneration from conventional T2-weighted MRI / S. Michopoulou, L. Costaridou, M. Vlychou, Speller, A. Todd-Pokropek // Acta Radiologica. – 2011. – № 52. – P. 91–98.

5. Magnetic Resonanse Imaging of intervertebral Disc Disease / M.T. Modic, W. Pavlicek, M.A. Weinstein, et al. // Radiology. – 1984. – № 152. – P. 103–111.

6. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration / Ch. Pfirrmann, A. Metzdorf, M. Zanetti, J. Hodler, N. Boos // Spine. – 2001. – Vol. 26, №17. – P. 1873–1878.

References

1. Likhachevskaya M.A., Zdorovets L.A., Zyuzkova I.V., Shilenok S.P. *Novosti luchevoy diagnostiki – News of Beam Diagnostics*. 1998. no. 4, pp. 24–25.

2. Mikhailov A.N. Malevich E.E., Abelskaya I.S., Mikhailov O.A. *Meditsinskie novosti – Medical news*. 2003. no. 9. pp. 14–18.

3. Fardon D.F., Milette P.C. *Nomenclature and Classification of Lumbar disc pathology.* Spine. 2001. no. 5. pp. 93–113.

4. Michopoulou S., Costaridou L., Vlychou M., Speller ., Todd-Pokropek A. *Texture-based quantification of lumbar intervertebral disc degeneration from conventional T2-weighted MRI.* Acta Radiologica. 2011. no. 52. pp. 91–98.

5. Modic M.T., Pavlicek W., Weinstein M.A., et al. *Magnetic Resonanse Imaging of intervertebral Disc Disease. Radiology*. 1984. no. 152. pp. 103–111.

6. Pfirrmann Ch., Metzdorf A., Zanetti M., Hodler J., Boos., N. *Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration*. Spine. 2001. Vol. 26. no. 17. pp. 1873–1878.

Рецензенты:

Петров В.В., д.ф.-м.н., профессор, директор ООО «Корпорация «Спектракустика», г. Саратов;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, ФГБУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» МЗСР России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 23.02.2012.

УДК 616:214-089:616.8-089

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

[1]Конюченко Е.А., [1]Ульянов В.Ю., [1]Бажанов С.П., [1]Карякина Е.В., [2]Теплый Д.Л.

[1]ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: sarniito@yandex.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Астрахань, e-mail: aspu@aspu.ru

Проведен анализ отдельных показателей перекисно-антиоксидантного баланса в условиях возрастной физиологической нормы (30 обследуемых) и при развитии травматической болезни спинного мозга (60 больных). Во всех группах обследуемых состояние процессов липопероксидации оценивали по содержанию малонового диальдегида, антиоксидантной защиты – по уровню церулоплазмина и супероксиддисмутазы. В условиях нормы по мере увеличения возраста обследуемых выявлена тенденция активации процессов пероксидации и снижение активности ферментных антиоксидантных систем. При развитии травматической болезни спинного мозга отмечена активация как механизмов липопероксидации, так и деятельности ферментных антиоксидантных систем. Полученные данные свидетельствуют о различиях метаболического ответа в нормальных и патологических условиях.

Ключевые слова: перекисно-антиоксидантный баланс, норма, травматическая болезнь, спинной мозг

FEATURES OF PEROXIDANT ANTIOXIDANT BALANCE IN CONDITIONS OF PHYSIOLOGICAL NORM AND ITS CHANGES IN THE PROGRESSION PROCESS OF THE TRAUMATIC DISEASE OF THE SPINAL CORD

[1]Konjuchenko E.A., [1]Ulyanov V.J., [1]Bazhanov S.P., [1]Karjakina E.V., [2]Tyopliy D.L.

[1]FGBU «SarNIITO» of Minzdravsotsrazvitiya of Russia, Saratov, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com;
[2]FGBOU HPE «Astrakhan State University», Astrakhan, e-mail: aspu@aspu.ru

An analysis of selected indicators peroxide-antioxidant balancein the age of the physiological norm (30 subjects) and the development of traumatic spinal cord disease (60 patients). In all groups surveyed the state of lipid peroxidation was evaluated on the content of malondialdehyde, antioxidant protection – on the level ofceruloplasminand superoxidedismutase. In normal conditions with increasing age subjects revealed tendention of activationprocesses of peroxidation and antioxidant enzyme activityreduction systems. With the development of traumatic disease of the spinal cord is marked activation of both mechanisms of lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity systems. The data indicate differences in the metabolic response in normal andpathological conditions.

Keywords:peroxide-antioxidant balance, norm, traumatic disease, spinal cord

Свободные радикалы являются активными участниками большого числа химических реакций, протекающих в живых клетках, играют важную роль в ферментативных процессах. Свободнорадикальное окисление при достаточно низкой его интенсивности относится к физиологическим метаболическим процессам, предохраняющим организм от накопления токсичных продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности клеток. Механизм липидного окисления характеризуется действием производных свободных кислородных радикалов, таких как ОН–, на длинные цепочки полиненасыщенных жирных кислот клеточных фосфолипидов, которые особенно склонны к поражению из-за наличия одинарных и двойных связей. Общепринятым маркером липидного окисления является определяемый в периферической крови малоновый диальдегид (МДА) [2–4, 9, 11]. Существующая в организме антиоксидантная система осуществляет блокировку цепных реакций и противостоит накоплению избыточного количества активных кислородных метаболитов. Ферментное звено антиоксидантной системы представлено пулом внутри- и внеклеточных ферментов, в частности, супероксиддисмутазой (СОД) и церулоплазмином (ЦП) [5, 6, 8].

С возрастом в сыворотке крови практически здоровых людей происходит накопление промежуточных и конечных продуктов липопероксидации, в частности, увеличение концентрации ТБК-активных продуктов. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов в старших возрастных группах сопровождается разнонаправленными изменениями активности антиоксидантных ферментов, что обеспечивает поддержание метаболического гомеостаза на новом уровне в пределах возрастной нормы[1, 7, 10, 13].

Изменения метаболического гомеостаза, в том числе и показателей перекисно-антиоксидантного баланса, всегда возникают в условиях патологии любого генеза. Так, неспецифическая защитно-приспособительная перестройка, происходящая в орга-

низме при любой травме, в том числе и при позвоночно-спинномозговой, направлена на обеспечение жизнедеятельности организма в новых метаболических условиях с последующим восстановлением нарушенных морфофункциональных структур [12].

Известно, что активация процессов перекисного окисления липидов является ярким показателем степени нарушения метаболических процессов как в организме в целом, так и в поврежденных органах, в том числе и в спинном мозге. Однако в доступной литературе нами не обнаружены сведения о динамическом изменении перекисно-антиоксидантного баланса в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга в зависимости от тяжести течения посттравматического периода [14, 15].

Целью исследования явилось изучение особенностей перекисно-антиоксидантного баланса в условиях возрастной физиологической нормы и их нарушений при развитии травматической болезни спинного мозга и ее осложнений.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 90 мужчин, из которых 30 практически здоровых лиц в возрасте от 17 до 65 и 60 лиц с травматической болезнью спинного мозга такого же возраста. Здоровые лица были разделены на 3 подгруппы по 10 человек согласно классификации периодизации жизни взрослого человека (Смирнов В.М., 2001).Состояние процессов липопероксидации оценивали по содержанию МДА в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т., 1977), а антиоксидантной защиты – по концентрации ЦП, определяемого турбодиметрической специфической реакцией (набор фирмы Sentineldiagnostics, Italy) и по уровню Cu/ZnSOD, определяемой иммуноферментным методом (набор фирмы BenderMedSystems).Оценку перекисно-антиоксидантного баланса у практически здоровых лиц проводили однократно, а у пациентов с травматической болезнью спинного мозга – в динамике на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после получения травмы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство наших данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z–критерий Фишера и показатель достоверности (p).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении особенностей перекисно-антиоксидантного баланса в условиях возрастной физиологической нормы нами было выявлено, что уже в первом периоде зрелого возраста абсолютные значения МДА были выше таковых в юношеском возрасте, однако это повышение было статистически недостоверным. Во втором периоде зрелого возраста уровень МДА практически не отличался от содержания его у лиц первого зрелого возраста. Обнаружена также тенденция снижения абсолютных значений уровня ЦП в зрелом возрасте по сравнению с юношеским, а также концентрации Cu/ZnSOD во втором периоде зрелого возраста, однако эти изменения также были статистически недостоверными. Учитывая отсутствие достоверной разницы в показателях перекисно-антиоксидантного баланса у здоровых людей различных возрастных групп, мы сочли возможным объединить всех обследованных лиц в одну группу, рассчитав в ней среднее значение и в дальнейшем показатели у больных с травматической болезнью спинного мозга сравнивали с рассчитанной усредненной цифрой.

Динамика концентраций МДА, ЦП и Cu/ZnSOD в сыворотке крови больных в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга представлена в таблице. Исходя из полученных данных концентрация МДА резко возрастала в 5,29 раз ($p = 0,000001$) уже на 1-е сутки по сравнению с контрольной группой и оставалась повышенной вплоть до 30-х суток с момента травмы включительно. Однако к 30-м суткам уровень МДА начинал снижаться по сравнению с 21 сутками в 1,41 раза ($p = 0,000001$), но не достигал контрольных значений.

Согласно данным этой же таблицы произошло повышение в 1,5 раза ($p = 0,000001$) по сравнению с нормальными показателями концентрации ЦП в сыворотке крови уже на 1-4-е сутки травматической болезни. Содержание его в сыворотке крови оставалось на одном и том же уровне вплоть до 14-х суток, а к 21-м суткам наблюдалось некоторое снижение показателя по сравнению с 1–4 сутками ($p = 0,001236$) и снижение к 30-м суткам практически до нормальных значений.

По данным таблицы, уже на 1-4-е сутки травматической болезни обнаруживалось значительное (почти в 5 раз) повышение ($p = 0,000001$) концентрации супероксиддисмутазы в сыворотке крови по сравнению с показателями практически здоровых лиц. В дальнейшем наблюдалось прогрессирующее снижение этого показателя вплоть до конца периода наблюдения.

В результате проведенного исследования уточнены нормальные уровни отдельных показателей перекисно-антиоксидантного баланса у практически здоровых лиц юношеского и зрелого возраста и его динамические изменения у больных того же возраста в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга.

Динамика концентраций малонового диальдегида, церулоплазмина и супероксид дисмутазы в сыворотке крови больных в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга[1]

	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Церулоплазмин, мг/дл	Супероксид дисмутаза, (нг/мл)
Контрольная группа	1,13 (0,88;1,48)	24 (22; 25)	36,0 (32; 38,4)
1-4-е сутки после травмы	5,98(5,87;6,03) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001	36,5 (34; 38) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001	187,0 (127,4; 256,1) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001
7-е сутки после травмы	4,98 (4,89;5,02) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 5,65; p_2 = 0,000001	35 (33; 38) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 1,08; p_2 = 0,277190	78,2 (70,0; 81,1) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001
14-е сутки после травмы	3,49 (3,45;3,58) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,29; p_3 = 0,000001	35 (32; 37) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 1,73; p_2 = 0,082358; Z_3 = 0,54; p_3 = 0,579295	58,1 (54,1; 62) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,60; p_3 = 0,000001
21-е сутки после травмы	2,51 (2,34; 2,65) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,65; p_3 = 0,000001; Z_4 = 6,18; p_4 = 0,000001	32 (30; 34) Z_1 = 6,65; p_1 = 0,000001; Z_2 = 4,79; p_2 = 0,000002; Z_3 = 3,65; p_3 = 0,000253; Z_4 = 3,23; p_4 = 0,001236	43,6 (41,3; 46,0) Z_1 = 6,07; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,65; p_3 = 0,000001; Z_4 = 6,65; p_4 = 0,000001
30-е сутки после травмы	1,78 (1,58; 1,96) Z_1 = 5,45; p_1 = 0,000001; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,65; p_3 = 0,000001; Z_4 = 6,65; p_4 = 0,000001; Z_5 = 6,15; p_5 = 0,000001	23 (21; 25) Z_1 = 1,28; p_1 = 0,198359; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,65; p_3 = 0,000001; Z_4 = 6,65; p_4 = 0,000001; Z_5 = 6,61; p_5 = 0,000001	33,2 (27,1; 37,8) Z_1 = 1,61; p_1 = 0,105471; Z_2 = 6,65; p_2 = 0,000001; Z_3 = 6,65; p_3 = 0,000001; Z_4 = 6,65; p_4 = 0,000001; Z_5 = 6,43; p_5 = 0,000001

Примечание. В каждом случае приведены медиана, нижний и верхний квартили(25;75%) Z – критерий Фишера, и показатель достоверности – p. Значения Z_1, p_1 – по сравнению с группой контроля; Z_2, p_2 – по сравнению с 1-4 сутками после травмы; Z_3, p_3 – по сравнению с 7 сутками после травмы; Z_4, p_4 – по сравнению с 14 сутками после травмы; Z_5, p_5 – по сравнению с 21 сутками после травмы.

При обследовании практически здоровых лиц различных возрастных групп обнаружено некоторое нарастание абсолютного значения концентрации МДА, а также тенденция к снижению уровня ЦП и СОД в сыворотке крови у лиц пожилого и старческого возраста. Это в определенной мере согласуется с данными литературы о том, что у людей пожилого и старческого возраста процессы липопероксидации усиливаются и снижается эффективность ферментного звена антиоксидантной защиты. Однако указанные сведения приводятся только в отношении старших возрастных групп, а у обследованных же нами мужчин среднего возраста имелась лишь направленность этих изменений.

Согласно полученным нами данным, при развитии травматической болезни в организме пострадавших развивается перекисно-антиоксидантный дисбаланс. В ответ на полученную травму в очаге повреждения происходит продукция активных метаболитов кислорода, ферментов внутриклеточных органелл, ненасыщенных жирных кислот. Возникший метаболический дисбаланс приводит к активации процессов перекисного окисления липидов. Это приводит

к повреждению клеточных мембран и проникновению биологически активных метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов. При этом в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, в сыворотке крови обследованных нами больных обнаруживалось значительное повышение уровня МДА – конечного продукта липопероксидации. С целью нейтрализации продуктов пероксидации, образующихся при травматической болезни спинного мозга, в организме пострадавших происходит интенсификация деятельности ферментных систем антиоксидантной защиты, которые препятствуют развитию вторичных повреждений в органах и тканях. Это подтверждалось некоторым повышением концентраций ЦП и СОД в крови обследованных больных. Однако отсутствие значительного повышения ЦП и СОД свидетельствовало об имеющейся относительной недостаточности ферментного звена антиоксидантной системы.

Таким образом, в физиологических условиях состояние перекисно-антиоксидантного баланса с возрастом изменяется, о чем свидетельствует увеличение абсолютного значения МДА и снижение абсолютного значения ЦП и СОД. У больных в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга развивается перекисно-антиоксидантный дисбаланс, характеризующийся активацией процессов липопероксидации и относительной недостаточностью ферментного звена антиоксидантной системы, что проявляется увеличении в содержания МДА, несмотря на некоторое повышение уровня ЦП и СОД.

Список литературы

1. Асанов Э.О., Беликова М.В. Возрастные особенности интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксимическом стрессе // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 285–290.

2. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–44.

3. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–4.

4. Карякина Е.В., Белова С.В., Горячев В.И. Церулоплазмин – фермент крови и лекарство. – Саратов: Научная книга, 2006. – 139 с.

5. Котельников Г.П., Труханова И.Г. Травматическая болезнь. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 272 с.

6. Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты): монография / Л.В. Кричковская, Г.В. Донченко, С.И. Чернышов, Ю.В. Никитченко, В.И. Жуков. – Харьков: Модель Вселенной, 2001. – 367 с.

7. Возрастные и половые особенности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты плазмы крови белых крыс / М.В. Мажитова, Д.Д. Теплый, М.В. Мажитова, Д.Д. Теплый // Естественные науки. – 2010. – №1(30). – С. 79–85.

8. Маршал В.Д. Клиническая биохимия: пер. с англ. – М.: БИНОМ – Невский диалект, 1999. – С. 102.

9. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

10. Рябыкина Н.В., Теплый Д.Л., Чумакова А.С. Исследование действия гипогидратационного стресса и антиоксидантов на интенсивность свободнорадикальных процессов у самцов мышей на разных этапах онтогенеза // Естественные науки. – 2011. –№1(34). –С. 131–137.

11. Смирнов В.М. Физиология человека: учебник / под ред. В.М. Смирнова. – М.: Медицина, 2001. – 608 с.

12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малоновогодиальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

13. Congy F., Bonnefont-Rousselot D., Dever S.,. Study of oxidative stress in the eldery // Press. Med. – 1995. – №24. – P. 1115–1118.

14. Delattre J., Bonnefont-Rousselot Ph.D., 1998. Delattre J., Bonnefont-Rousselot Ph.D. Oxidative Stress, free radicals and aging // Biotech. Lab. International. – 1998. – Vol. 3, №2. – P. 21–24.

References

1. Asanov Je. O., Belikova M.V. Vozrastnye osobennosti intensivnosti perekisnogo okislenija lipidov i sostojanija antioksidantnoj sistemy prigipoksimicheskom stresse. Problemystarenija i dolgoletija., 2006, no. 4., pp. 285–290.

2. Gorozhanskaja Je.G. Svobodnoradikal'noe okislenie i mehanizmy antioksidantnoj zawity v normal'nojkletke i priopuholevyh zabolevanijah (lekcija). Klinicheskaja laboratornaja diagnostika., 2010, no. 6., pp. 28–44.

3. Zborovskaja I.A., Bannikova M.V. Antioksidantnaj asistema organizma, ee znachenie v metabolizme. Klinicheskiea spekty.,Vestnik RAMN., 1995. no. 6., pp. 53–54.

4. Karjakina E.V., Belova S.V., Gorjachev V.I., Ceruloplazmin – ferment kroviilekarstvo., Saratov: Nauchnajakniga., 2006, 139 p.

5. Kotel'nikov G.P., Truhanova I.G., Travmaticheskajabolezn'., M.: GEOTAR – Media, 2009., 272 p.

6. Krichkovskaja L.V., Donchenko G.V., Chernyshov S.I., NikitchenkoJu.V., Zhukov V.I., Prirodnyeantioksidanty (biotehnologicheskie, biologicheskie i medicinskie aspekty): monografija., Har'kov: Model' Vselennoj., 2001, 367 p.

7. Mazhitova M.V., Teplyj D.D., 2010 Mazhitova M.V., Teplyj D.D. Vozrastnye i polovye osobennosti svobodnoradikal'nyh processov i antioksidantnoj zawity plazmy krovi belyh krys Estestvennyenauki., 2010, no. 1(30)., pp. 79–85.

8. Marshal V.D. Klinicheskajabiohimija., M.: BINOM – Nevskijdialekt., 1999, p. 102.

9. Men'wikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Okislitel'nyj stress. Prooksidantyi antioksidanty., M., «Slovo»., 2006, 556 p.

10. Rjabykina N.V., Teplyj D.L., Chumakova A.S., Issledovanie dejstvija gipogidratacionnogo stressa i antioksidantov naintensivnost' svobodnoradikal'nyh processov u samcov myshej na raznyh jetapah ontogeneza., Estestvennyenauki., 2011, no.1(34)., pp. 131–137.

11. Smirnov V.M., Fiziologijacheloveka: Uchebnik., M.: Medicina., 2001, 608 p.

12. Stal'naja I.D., Garishvili T.T. Metod opredelenij amalonovogodial'degida s pomow'ju tiobarbiturovoj kisloty., Sovremennyemetody v biohimii., M.: Medicina., 1977, pp. 66–68.

13. Congy F., Bonnefont-Rousselot D., Dever S.,. Study of oxidative stress in the eldery., Press. Med., 1995,no. 24., pp. 1115–1118.

14. Delattre J., Bonnefont-Rousselot Ph.D., Oxidative Stress, free radicals and aging., Biotech. Lab. International.,1998., no.2., pp.21–24.

15. Finch C.E., Cohen D.M., Exp.Neurol., 1997, pp. 82.

Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов:

Тахтамыш М.А., д.м.н., заведующий 5 хирургическим отделением МУЗ «Городская клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 13.03.2012.

УДК 576.851.252

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОПУЛЯЦИИ S.AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ НОСИТЕЛЕЙ

Крамарь Л.В., Жадченко Ю.В., Хлынина Ю.О., Родионова Н.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Волгоград, e-mail: lubov-kramar@yandex.ru

Проведено изучение 78 штаммов S. aureus, выделенных со слизистых оболочек носовых ходов здоровых людей. У всех культур были изучены лизоцимная и антилизоцимная активности, способность инактивировать бактериальную составляющую препарата интерферон и антикомплементарную активность. Установлено, что среди изолятов, колонизирующих носовые ходы лиц, не занятых в медицине, преобладали штаммы, очень вариабельные по набору изучаемых признаков, тогда как у S.aureus, колонизирующих носовые ходы медицинского персонала многопрофильного соматического стационара, в 65,9% регистрировали культуры полным набором изучаемых признаков. Это свидетельствовало о том, что наибольшая степень фенотипического полиморфизма характерна для стафилококков, колонизирующих носовые ходы обычных бактерионосителей. Комплексное влияние госпитальной среды проявляется в модификации S.aureus. Популяция стафилококков, выделенных от медицинского персонала, характеризуется низким биологическим разнообразием и высоким вирулентным потенциалом, что обеспечивает им высокие возможности для сукцессии в другие экологические ниши организма человека.

Ключевые слова: стафилококки, S.aureus, бактерионосительство, факторы бактериальной персистенции

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF S.AUREUS POPULATIONS ISOLATED FROM DIFFERENT CATEGORIES OF CARRIERS

Kramar L.V., Zhadchenko Y.V., Khlynina Y.O., Rodionova N.V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: lubov-kramar@yandex.ru

The study tested 78 strains of S. aureus isolated from the mucous membranes of nares of healthy people. Lysozymic and antiliysozymic activity, the ability to inactivate the bacterial component of the drug interferon and anticomplementary activity were studied in all samples. It was found that isolates colonizing the nares of persons not employed in medicine, were very variable on a set of all the studied signs. Among species, colonizing the nasal mucosa of hospital staff, dominated culture with a full range of studied traits – 65,9%. This fact confirmed that the highest degree of phenotypic polymorphism was characteristic for S.aureus population colonizing the nares of conventional carriers. Complex influence of hospital environment is expressed in the modification of the phenotypic characteristics of S.aureus. The population of S.aureus isolated from medical staff characterized by low biodiversity and high virulence potential. Those properties give them the advantages and high potential for biological succession to other ecological regions of the human body.

Keywords: Staphylococcus, S.aureus, healthy carrier state, factors of bacterial persistence

Регуляция микробного биоценоза в экологической нише обеспечивается множеством фактов, в том числе явлениями микробного антагонизма, продукцией антибиотиков, бактериоцинов, лизоцима и др. [1]. Но основным их них является феномен биологического разнообразия, особенно важный для убиквитарных бактерий, к которым относятся стафилококки, чей жизненный цикл сопряжен с миграционными процессами и периодической сменой хозяина и экологических ниш [7, 8].

Для сохранения вида стафилококки должны постоянно приспосабливаться к существованию в конкретных условиях, определяющихся целой совокупностью факторов среды обитания [6] . Освоение микроорганизмами колонизируемых биотопов должно сопровождаться изменением не одного признака, а целого набора фенотипических характеристик, т.е. их биопрофиля [2, 5].

Целью работы явилось изучение биологических свойств *S. aureus* в зависимости от источника выделения.

Материалы и методы исследования

Для определения особенностей внутривидового фенотипического разнообразия были изучены секретируемые факторы 78 штаммов *S. aureus*, полученных со слизистых оболочек носовых ходов 2 категорий здоровых бактерионосителей. Выделение и идентификацию культур осуществляли общепринятыми методами [4]. Первую группу (I) составили 37 культур, колонизирующих носовые ходы людей, не занятых в медицине (обычные бактерионосители), вторую (II) – 41 изолят от персонала соматических стационаров, имеющих стаж практической работы 3 и более лет. В процессе исследования у всех культур были изучены лизоцимная (ЛА), антилизоцимная (АЛА) и антикомплементарная активность (АКА), а также способность инактивировать бактериальную составляющую препарата интерферон (анти-БИ) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования выявили широкое распространение исследуемых признаков у стафилококков. Нами были установлены достоверные различия, как по частоте встречаемости, так и по уровню

выраженности изучаемых признаков. Полученные данные представлены в табл. 1.

Из данных таблицы следует, что у культур, выделенных от бактерионосителей 1 группы, наиболее часто регистрировали наличие продукции лизоцима (62,2%) с высокими средними значениями признака (5,08 ± 4,00 у.е.). Напротив штаммы, полученные от медицинского персонала, утрачивали данную способность. Так, ЛА обладали только 53,6% культур, а уровень секреции лизоцима был достоверно ниже, чем в группе сравнения, составляя 1,75 ± 1,73 у.е. ($p < 0,05$).

Таблица 1

Распространенность и выраженность факторов персистенции стафилококков, выделенных со слизистой оболочки носовых ходов здоровых людей

Исследуемый фактор персистенции	Категория носителей			
	обычный контингент I группа		медицинский персонал II группа	
	частота обнаружения, %	выраженность признака, M ± m	частота обнаружения, %	выраженность признака, M ± m
Лизоцимная активность (у.е.)	62,2	5,08 ± 4,00	53,6	1,75 ± 1,73*
Антилизоцимная активность (мкг/мл)	45,9	1,05 ± 1,13	97,6	5,02 ± 1,59*
Способность инактивировать бактериальную составляющую препарата интерферон (у.е.)	48,6	0,81 ± 0,65	82,9	2,24 ± 1,26*
Антикомплементарная активность (мкг/мл)	40,5	2,56 ± 3,05	82,9	6,34 ± 1,61*

Примечание: * достоверность установленных различий.

Напротив, другие тестируемые субстанции показывали увеличение признака и характеризовались высокими персистентными характеристиками, направленными на деградацию факторов неспецифической резистентности. Так, абсолютное большинство обладало способностью деградировать лизоцим (97,6%) (45,9% в группе сравнения), при этом способность стафилококков продуцировать данный фактор увеличивалась в 5 раз (5,02 ± 1,59 против 1,05 ± 1,13 мкг/мл) ($p < 0,05$).

Общеизвестно, что деградация лизоцима – антилизоцимная активность, является важным условием, способствующим закреплению микроорганизмов в экологической нише. Она сообщает бактериям устойчивость к фагоцитозу, действию внеклеточного лизоцима и создает селективные преимущества в биоценозе перед микробами-антагонистами, продуцирующими мурамидазу [3]. Наличие данного признака у *S.aureus* закономерно и биологически целесообразно. Стафилококки, находящиеся на слизистых оболочках, прежде всего, преодолевают местный иммунитет, напряженность которого во многом зависит от уровня тканевого лизоцима.

Несколько реже регистрировали способность инактивировать бактериальную составляющую интерферона и антикомплементарную активность.

При анализе данных табл. 1 видно, что способность инактивировать бактериальную составляющую препарата интерферон была зарегистрирована у 82,9% изолятов II группы (48,6% в группе сравнения), при этом среднее значение признака было 2,24 ± 1,26 у.е. С такой же частотой выявляли S.aureus, обладающих антикомплементарной активностью, при этом среднее значение составило 6,34 ± 1,61 мкг/мл. В группе сравнения эти показатели были достоверно ниже (0,81 ± 0,65 и 2,56 ± 3,05 мкг/мл соответственно) ($p < 0,05$).

Таким образом, в популяции S. aureus, колонизирующих слизистые оболочки бактерионосителей II группы, преобладали штаммы с высокими показателями АЛА, анти-БИ и АКА, тогда как в первой активность секреции факторов персистенции была низкой.

Не подлежит сомнению факт, что для сохранения вида микроорганизмы должны постоянно приспосабливаться к существованию в конкретных экологических нишах, обладающих уникальными специфическими свойствами. Это проявляется в модификации или появлении у них целого комплекса особых фенотипических характеристик, т.е. определенного биопрофиля [2].

В связи с этим представлялось интересным изучение экологической детерминированности фенотипической вариабельности и направленности полиморфизма S. aureus по факторам персистенции.

Сравнительный анализ характеристик выделенных культур позволил говорить

о существовании ряда закономерностей, характеризующих политипичность золотистых стафилококков в зависимости от категории бактерионосителей. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Встречаемость фенотипических признаков S.aureus в зависимости от категории бактерионосителей

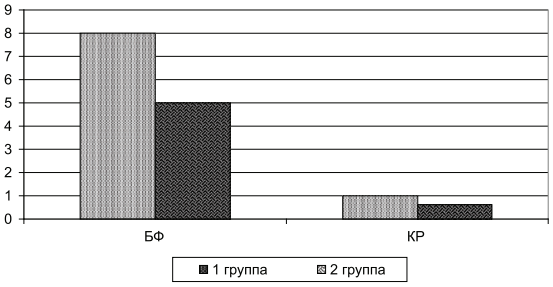
Сочетания изучаемых признаков			Здоровые бактерионосители I группа		Медицинский персонал II группа	
			абс.	%	абс.	%
АЛА	анти-БИ	АК				
-	-	-	5	13,5	0	0
+	-	-	9	24,3	1	2,4
-	+	-	5	13,5	0	0
-	-	+	3	8,1	0	0
+	+	-	3	8,1	6	14,6
+	-	+	3	8,1	6	14,6
-	+	+	6	16,2	1	2,4
+	+	+	3	8,1	27	65,9

Из данных табл. 2 следует, что у стафилококков, выделенных со слизистых оболочек здоровых людей, распределение выделенных культур по наличию факторов персистенции было равномерным. Среди них регистрировали как штаммы с отсутствием таковых (13,5%), так и полным набором последних (8,1%). У 45,9% обнаруживалось по 1 признаку, а по 2 фактора в различных сочетаниях – у 32,4% изолятов. Таким образом, популяция стафилококков, колонизирующих обычных бактерионосителей, была очень вариабельна по возможности продукции персистентных факторов.

У стафилококков, выделенных от медицинского персонала, преобладали штаммы с полным набором изучаемых признаков – 65,9%, а 29,2% – имели 2 из них. Только 1 изолят *S.aureus* обладал антилизоцимной активностью как монопризнаком, а культур с отсутствием секретируемых факторов обнаружено не было.

Таким образом, наибольшая степень фенотипического полиморфизма была установлена для стафилококков, выделенных со слизистых оболочек обычных бактерионосителей, тогда как у медицинского персонала популяция характеризовалась низким биологическим разнообразием с преобладанием штаммов с высоким вирулентным потенциалом.

Данное положение нашло подтверждение в сравнении индексов богатства фенотипа (БФ) и коэффициенте реализации фенотипа (КР) изучаемых групп [2]. Полученные данные представлены на рисунке.



Значения коэффициентов богатства фенотипов (БФ) и реализации фенотипов (КР) популяции S. aureus в зависимости от экологии выделения

Количество потенциальных вариантов фенотипов на основе изучаемых признаков составляло 8. Все эти варианты были полностью реализованы в популяции *S.aureus*, выделенных от обычных бактерионосителей (индекс БФ – 8,0). Тогда как в группе сравнения его значения были меньше, составляя 5,0. Коэффициент реализации фенотипов, рассчитанный как отношение числа выявленных вариантов к их теоретически возможному количеству, также был выше в I группе (1,0), тогда как во II – 0,62. Все это свидетельствовало об обеднении фенотипического разнообразия стафилококков у медицинского персонала.

Данные рисунка наглядно демонстрируют различия в степени фенотипического разнообразия *S.aureus* в зависимости от экологии выделения. Для группы стафилококков, заселяющих слизистые оболочки лиц I группы, были характерны более высокие показатели индексов, отражающих как число возможных фенотипов, так и богатство доминирующих биопрофилей. В организме людей, постоянно пребывающих в условиях медицинского стационара, происходит обеднение их биологического разнообразия по сравнению с «оптимальной» эконишей. Подобные изменения, с одной стороны, свидетельствуют об усилении патогенных свойств микроорганизмов, с другой, являются следствием направленной селекции клонов, более адаптированных к конкретным условиям обитания.

Таким образом, слизистые оболочки носовых ходов здоровых бактерионосителей являются оптимальной эконишей для *S. aureus*, в которой поддерживается высокая степень их гетерогенности. Это обеспечивает высокие возможности для их транслокации в другие экологические ниши.

Стафилококки, колонизирующие медицинский персонал, подвергаются действию

селективных факторов, вследствие чего они модифицируют свою фенотипическую структуру, обеспечивающую им динамическое равновесие со средой обитания.

Выводы

1. Комплексное влияние факторов госпитальной среды приводит к модификации популяции *S.aureus,* колонизирующих носовые ходы здоровых бактерионосителей, что проявляется в появлении у них целого комплекса особых фенотипических характеристик, т.е. определенного биопрофиля.

2. Популяция стафилококков, выделяемых со слизистых оболочек медицинского персонала, характеризуется низким биологическим разнообразием с преобладанием штаммов с высоким вирулентным потенциалом, что может являться фактором, обеспечивающим им высокие возможности для транслокации в другие экологические ниши.

3. Изучение факторов персистенции *S.aureus* позволяет проводить дифференциацию источника изолятов и оценивать его эпидемиологическую значимость.

Список литературы

1. Бондаренко В.М. Секретируемые факторы патогенности / В.М. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, E. Golkocheva // ЖМЭИ. – 2002. – № 1. – С. 84–90.

2. Бухарин О. В., Гриценко В. А., Дерябин Д. Г. Место внутривидового разнообразия в экологии Escherichia coli и Staphylococcus aureus // Журн. микробиол. – 1997. – № 3. – С. 34–39.

3. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика // Журн. микробиол. – 2000. – №4. – С. 4–7.

4. Диагностика и санация стафилококковых бактерионосителей: Методические рекомендации / О.В.Бухарин, Б.Я. Усвяцов, О.Л. Карташов и др. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.04.2001). – М., 2001.

5. Крамарь Л.В. Микроэкология кишечника здоровых людей в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города // Вестник РАМН. – 2002. – №8. – С. 37–40.

6. Крамарь О.Г., Савченко Т.Н. Внутрибольничные инфекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. –№2. – С. 3–8.

7. Deurberg R.H., Stobberingh E.E. The evolution of Staphylococcus aureus // Infect. Genet. Evol. – 2008. – Vol. 8. – P. 747–763.

8. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks // Clin. Microb. Rev. – 1997. – Vol. 10, №3. – P. 505–520.

References

1. Bondarenko V.M., Mavzyutov A.R., Golkocheva E. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2002, no. 2, pp. 84–90.

2. Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Deryabin D.G. *Journal of Microbiology*, 1997, no. 3, pp. 34–39.

3. Bukharin O.V. *Journal of Microbiology*, 2000, no. 4, pp. 4–7.

4. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Kartashov O.L., Kirgizov S.B., Parshuta L.I. Diagnostica i sanatsiya stafilokokkovykh nositeley: metodicheskie recomendatsii [Guidelines: Diagnostic and Rehabilitation of staphylococcal carriers], Moscow, 2001.

5. Kramar L.V. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2002, no. 8, pp. 37–40.

6. Kramar O.G., Savchenko T.N. *Bulletin of Volgograd State Medical University*, 2010, no.2, pp. 3–7.

7. Deurberg R.H., Stobberingh E.E. *Infect. Genet. Evol.,* 2008, Vol.8, pp.747-763.

8. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. *Clin. Microb. Rev*., 1997, Vol. 10, no. 3, pp. 505–520.

Рецензенты:

Иоанниди Е.А., д.м.н., заведующая кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Волгоград;

Волчанский Е.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 22.02.2012.

УДК 616. 322-002-022:578.825.13-017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУС ЭПШТЕЙН-БАРРА-ИНФЕКЦИЕЙ

Красницкая А.С., Боровская Н.А.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Владивосток, e-mail: patphis-vl@mail.ru

Обследовано 50 человек (31 женщина и 19 мужчин) с диагнозом хронический тонзиллит. Из них у 20 человек диагностирован вирус Эпштейн-Барра-инфекция (1 группа), у 30 человек – Streptococcuspyogenes (2 группа). У всех обследованных пациентов хронический тонзиллит был в стадии обострения. Больные обследованы в период разгара заболевания, угасания клинических симптомов и в период реконвалесценции. Контролем служили 15 человек – практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Уровень цитокинов (IL-6, IL-17, IL-4,IL-10, TGF–β, sIgA) определяли в слюне методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов «R&DdiagnosticsInc.» (США)и уровень секреторного IgA определяли в слюне методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Установлено, что вирус Эпштейн-Барра-инфекция характеризуется высоким локальным уровнем IL-10 на первые сутки, увеличением IL-4 на 7 сутки исследования в отличие от хронического тонзиллита, ассоциированного с Streptococcuspyogenes. Высокий уровеньIL-10 в разгаре болезни может служить дополнительным признаком Эпштейн-Барра-инфекции на фоне хронического тонзиллита.

Ключевые слова: антитела, цитокины, вирус Эпштейн-Барра-инфекция, хронический тонзиллит

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE CHRONIC TONSILLITIS ASSOCIATED ABOUT THE VIRUS EPSTEIN-BARRA BY THE INFECTION

Krasnitskaja A.S., Borovskaya N.A.

GBOU VPO «The Vladivostok state medical university Ministries of health and social development Russia Federation», Vladivostok, e-mail: patphis-vl@mail.ru

50 persons (31 woman and 19 men) with the diagnosis a chronic tonsillitis are surveyed. From them at 20 persons, the infection (1 group) is diagnosed for 30 persons – Streptococcus pyogenes (2 group) a virus Epstein-Barra. At all surveyed patients the chronic tonsillitis was in a stage of an aggravation. Patients are surveyed in a heat of disease, fading of clinical symptoms and during the period reconvalescence. As control 15 persons – almost healthy volunteers comparable on a floor and age served. Level of cytokines (IL-6, IL-17, IL-4, IL-10, TGF – β_1, sIg A)defined in a saliva a method IFA with application of special reactants «R&D diagnostics Inc.» (USA) and level secretory Ig A defined in a saliva a method IFA with application of special reactants the closed joint-stock company «Vector-Best»(Russia). It is established that the virus Epstein-Barra infection is characterised by high local level IL-10 at the first days, increase IL-4 at 7 days of research unlike chronic tonsillitis, associated with Streptococcus pyogenes. High level IL-10 in an illness heat can be an additional sign Epstein-Barra of an infection against a chronic tonsillitis.

Keywords: antibodies, cytokines, a virus Epstein-Barra an infection, a chronic tonsillitis

Из общего числа воспалительных заболеваний ЛОР-органов более 70% обусловлены вирусной инфекцией, в это число входят и герпесвирусные. Из них одно из первых мест занимают заболевания ЛОР-органов, возникающие в результате реактивации ВЭБ [9]. Известно, что хронический тонзиллит – это наиболее распространенное инфекционное поражение миндалин, характеризующееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которое может развиться после рецидивирующих острых тонзиллитов [8]. Поскольку хронические инфекционные процессы при ЛОР-заболеваниях могут протекать без выраженных изменений общего иммунного статуса организма, особое внимание привлекает состояние местного иммунитета [5]. Изучению показателей местной иммунной защиты ротоглоточной зоны посвящено много исследований, однако их данные не всегда однозначны. Также к числу нерешенных вопросов в оториноларингологии относится вопрос о роли вирусных инфекций и аутоиммунных реакций при хронических воспалительных заболеваниях, и их местных и общих проявлений и роли в патогенезе хронического тонзиллита.

Известно, что вирус Эпштейн-Барра (ВЭБ) имеет глобальное распространение. Источником ВЭБ является больной человек или здоровый носитель. Вирус выделяется со слюной в продромальный период, в разгаре заболевания и при выздоровлении в период до 6 месяцев. Основной путь передачи вируса – воздушно-капельный от человека к человеку. Воротами инфекции при этом служит ротоглотка. Данные литературы о появлении ВЭБ в слюне здоровых носителей противоречивы, источниками могут являться как В-лимфоциты слизистой оболочки, так и плазматические клетки или клетки плоского эпителия. Также заражение может происходить контактно-бытовым и половым путями [2]. Типичные клинические проявления многообразны, но основ-

ными симптомами являются поражение ротоглотки (хронический тонзиллит), лихорадка, генерализованная лимфоаденопатия, особенно увеличение лимфоузлов шейной группы [10]. В зависимости от длительности пребывания вируса в клетке и связанных с этим изменений в ее функционировании различают три типа течения вирусной инфекции.

Если ВЭБ после заражения начинает активно размножаться в клетке, а образующееся многочисленное вирусное потомство одновременно покидает ее, то клетка подвергается лизису и гибнет. Вышедшие вирусы поражают другие чувствительные клетки. Подобным образом развивается литическая инфекция.

При персистентной инфекции размножение ВЭБ идет медленнее, а новые вирусные частицы покидают зараженную клетку постепенно. Клетка продолжает жить и делиться длительное время, хотя ее функционирование под влиянием вируса может измениться [7].

Последний тип – латентная (скрытая) инфекция, при которой в зараженной клетке реализуется лишь часть генетической информации ВЭБ, а образование ее потомства не происходит. Однако геном вируса встраивается в ядерные структуры клетки, при ее делении воспроизводится и с клеточными хромосомами передается дочерним клеткам. Во время латентной стадии транскрибируется ограниченное количество генов вируса и синтезируется небольшая часть его белков, которые поддерживают персистенцию ВЭБ в организме. В латентной стадии вирус может сохраняться в организме человека в течение всей жизни. При иммунодефицитом состоянии, на фоне болезни латентный провирус в зараженных клетках может активироваться и размножаться (стадия репликации). Репликация ВЭБ начинается с синтеза ранних белков и ДНК с последующей продукцией вирусного капсидного антигена (VCA). Это приводит к увеличению количества генетического материала вируса, появлению зрелых вирионов. Дальнейшее развитие инфекции может происходить пи литическому либо персистентному типу [7].

В большинстве случаев первичная ВЭБ-инфекция протекает субклинически и сопровождается продукцией специфических антител. Первичная ВЭБ-инфекция может переходить в хроническую форму [1].

Для выявления ДНК ВЭБ в настоящее время широко используют ПЦР. Чувствительность ПЦР при ВЭБ-инфекции наиболее высока при использовании для анализа проб слюны [6].

Существенную значимость для серодиагностики ВЭБ-инфекции имеет также определение антител к вирусным капсидным антигенам (VCA), ранним антигенам (EA), нуклеарному (ядерному) антигену (NA).

Острая фаза ВЭБ-инфекции характеризуется продукцией у больного анти-VCAIgM и IgG и в большинстве случаев наличием IgM и IgG, специфичных к комплексу ранних антигенов (EA).

Анти-VCAIgM начинают продуцироваться в первые дни заболевания, и их концентрация достигает максимума на 1–2 неделе. Наличие анти-VCAIgM в высоких титрах более 3 месяцев свидетельствует о затяжном течении заболевания или иммунодефицитном состоянии больного [4].

Анти-VCAIgG можно обнаружить в крови пациентов в первые недели после заболевания, а максимальные значения их концентрации – на 2–4 неделе. Также этот маркер обнаруживается в сроки от нескольких месяцев до года после инфицирования.

Анти-NAIgG начинает выявляться в крови инфицированных через 1–6 месяцев после начала заболевания и сохраняется на достаточно высоком уровне пожизненно. Их обнаружение свидетельствует о том, что заражение пациента произошло не ранее чем за 3–4 месяца до проведения обследования. У больных с иммунодефицитными состояниями этот серологический маркер может не определяться [10].

Клиническая картина Эпштейн-Барра вирусной инфекции характеризуется четкой цикличностью с выделением традиционных периодов: продромального, развернутой клинической картины и реконвалесценции [1]. Одним из ранних симптомов заболевания в остром периоде болезни является поражение ротоглотки в виде тонзиллита.

По данным одних авторов, после перенесенной первичной инфекции происходит формирование напряженного противовирусного иммунитета, на фоне которого отсутствуют клинические проявления ВЭБ инфекции, а состояние человека расценивается как носительство ВЭБ. У носителей ВЭБ небольшое количество клеток (примерно от 1 до 50 на 1 млн), в основном В-лимфоцитов несут ее вирусную эписому [11]. Другие авторы считают ВЭБ инфекцию заболеванием иммунной системы с нарушением интерферонообразования, изменениями содержания и функционального состояния Т-лимфоцитов, NK [8]. Вместе с тем практически отсутствуют данные по изменению параметров иммунной системы при латентной ВЭБ инфекции, реактивации ВЭБ и при хронической ВЭБ инфекции.

В связи с этим изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов позволят получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток и особенностях инфекционного процесса при разном течении ВЭБ инфекции. Поэтому цель нашего исследования заключалась в анализе и выявлении особенностей локального цитокинового статуса (IL-6, IL-17, IL-4, IL-10, TGF-β_1, sIgA) и содержание секреторного IgAу пациентов с хроническим тонзиллитом на фоне ВЭБ-инфекции.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 50 человек (31 женщина и 19 мужчин) с диагнозом хронический тонзиллит, выставленным на основании жалоб пациентов, анамнестических данных, клинической картины. У всех пациентов произведен забор материала из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, а также методом ПЦР определяли ДНК вируса Эпштейн-Барра. Из них у 20 человек диагностирована ВЭБ-инфекция (1 группа), у 30 человек – *Streptococcuspyogenes* (2 группа). У всех обследованных пациентов хронический тонзиллит был в стадии обострения, о чем свидетельствовали наличие клинических симптомов, данные анамнеза и объективного осмотра. Больные обследованы в период разгара заболевания (1 день болезни), угасания клинических симптомов (7-й день) и в период реконвалесценции (28-й день). Контролем служили 15 человек – практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Для выявления ДНК ВЭБ использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для выделения ДНК ВЭБ служили кровь, слюна и эпителиальные клетки небных миндалин. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли EBV-VCA-IgM, EBV-EA-IgG, EBV-NA-IgG в сыворотке крови. Определение цитокинов (IL-6, IL-17, IL-4, IL-10, TGF-β_1, sIgA) в слюне проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&DDiagnostic. Inc» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), содержание секреторного IgA определяли в слюне методом твердофазного ИФА с применением специфических реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ MicrosoftExel, Biostat с применением непараметрических методов и корреляционного анализа. Результаты представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25; Q75). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты ПЦР-диагностики выявили у 20 человек ДНК ВЭБ в слюне и эпителиальных клетках небных миндалин. Серологические исследования, проведенные в остром периоде заболевания, позволили определить сероконверсию у всех этих пациентов. При этом EBV-VCA-IgM (+) были выявлены у 34% пациентов, EBV-EA-IgG(+) – в 76% случаев обследованных пациентов с хроническим тонзиллитом, в биоматериале которых определяли ДНК вируса Эпштейн-Барр.

Оценка локального цитокинового профиля у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с ВЭБ-инфекцией (рис. 1), позволила установить существенное увеличение IL-6 в первый и на 7 дни исследования, однако на 28-е сутки уровень данного цитокина снижался до показателей контрольной группы. Уровень другого провоспалительного цитокина IL-17 в слюне исходно был высоким ($p < 0,05$), на 7 сутки его уровень значительно повышался по сравнению с 1 днем исследования, а на 28-е сутки уровень IL-17 незначительно снижался по сравнению с 7 днем исследования, однако превышал показатели данного цитокина по сравнению с 1 днем исследования и с контрольной группой. Уровень IL-4 исходно не отличался от показателей контрольной группы, значительно повышался на 7-е сутки и снижался до уровня показателей контрольной группы в период реконвалесценции. Установлено раннее повышение противовоспалительного цитокина IL-10 в первые сутки исследования, с последующим снижением до нормальных величин с 7 по 28 сутки. Уровень другого противовоспалительного медиатора – TGF-β_1 в разгаре болезни также превышал показатели контрольной группы, в период угасания клинических симптомов его значения были самыми высокими, а в период реконвалесценции локальное содержание данного цитокина незначительно снижалось, однако превышая показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Установлено раннее повышение секреторного IgA(sIgA) в разгаре заболевания, значительное его повышение в период угасания клинических симптомов и снижение уровня данного иммуноглобулина в период реконвалесценции. Следовательно, у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с ВЭБ-инфекцией, в разгаре заболевания значительно повышен уровень IL-6, IL-10, IL-17, TGF-β_1 и sIgA. При угасании клинических симптомов существенно возрастал уровень IL-4, при сохранении высоких показателей IL-17 и TGF-β_1, повышении sIgA.

Установлено повышение провоспалительного цитокина IL-6 в слюне пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным со *S. pyogenes* (рис. 2) в первые сутки исследования, с последующим незначительным снижением с 7 по 28 сутки. Количество IL-17 было особенно высоким в разгаре заболевания с постепенным снижением с 7 по 28 сутки, однако на протя-

жении всего периода мониторинга его значения превышали показатели контрольной группы. Оценка уровня IL-4 у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным со *S. pyogenes*, показала исходно его повышение по сравнению с контрольной группой, с дальнейшим его увеличением в 4 раза на 7 сутки и снижением к 28 суткам, однако данный показатель превышал уровень IL-4 в 1-й день исследования и показатели контрольной группы. Содержание IL-10 в слюне пациентов этой группы было в пределах нормы на всем протяжении исследования. Также отмечено увеличение уровня TGF-β_1 в первые сутки исследования, со снижением на 7 и 28 сутки, но превышением данных контрольной группы. Установлено повышение sIgAв слюне больных в разгаре болезни с дальнейшим увеличением уровня данного иммуноглобулина на 7 сутки исследования и стабильно высокими показателями в период реконвалесценции. Следовательно, в период разгара заболевания, при выраженных клинических проявлениях у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с пиогенной микрофлорой, существенно увеличен уровень IL-6, IL-17, IL-4,TGF-β_1 и sIgA. При угасании клинических симптомов сохраняется увеличениеIL-17, TGF-β_1 и sIgA.

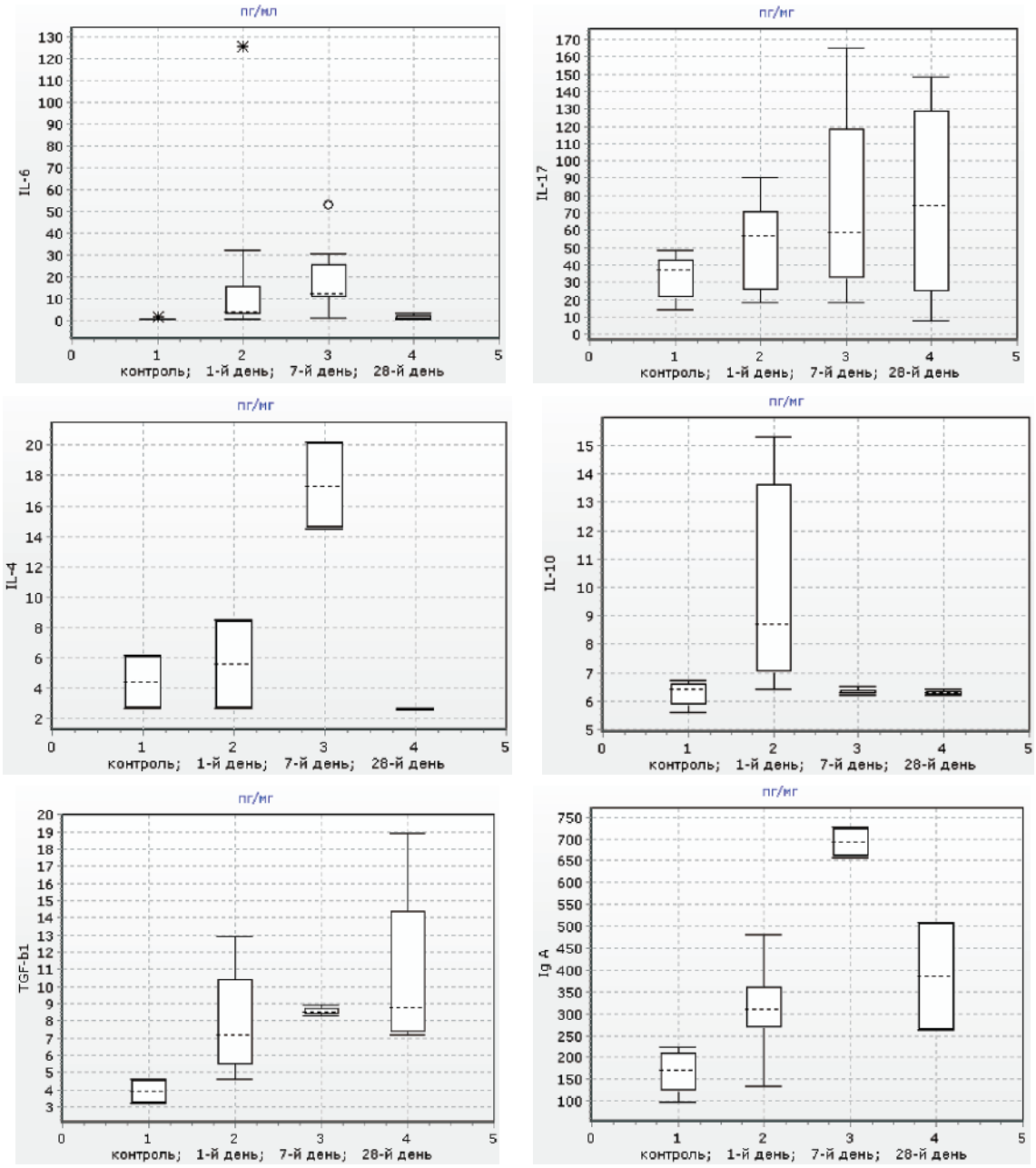


Рис. 1. Динамика локального цитокинового профиля у пациентов хроническим тонзиллитом, ассоциированным с ВЭБ-инфекцией

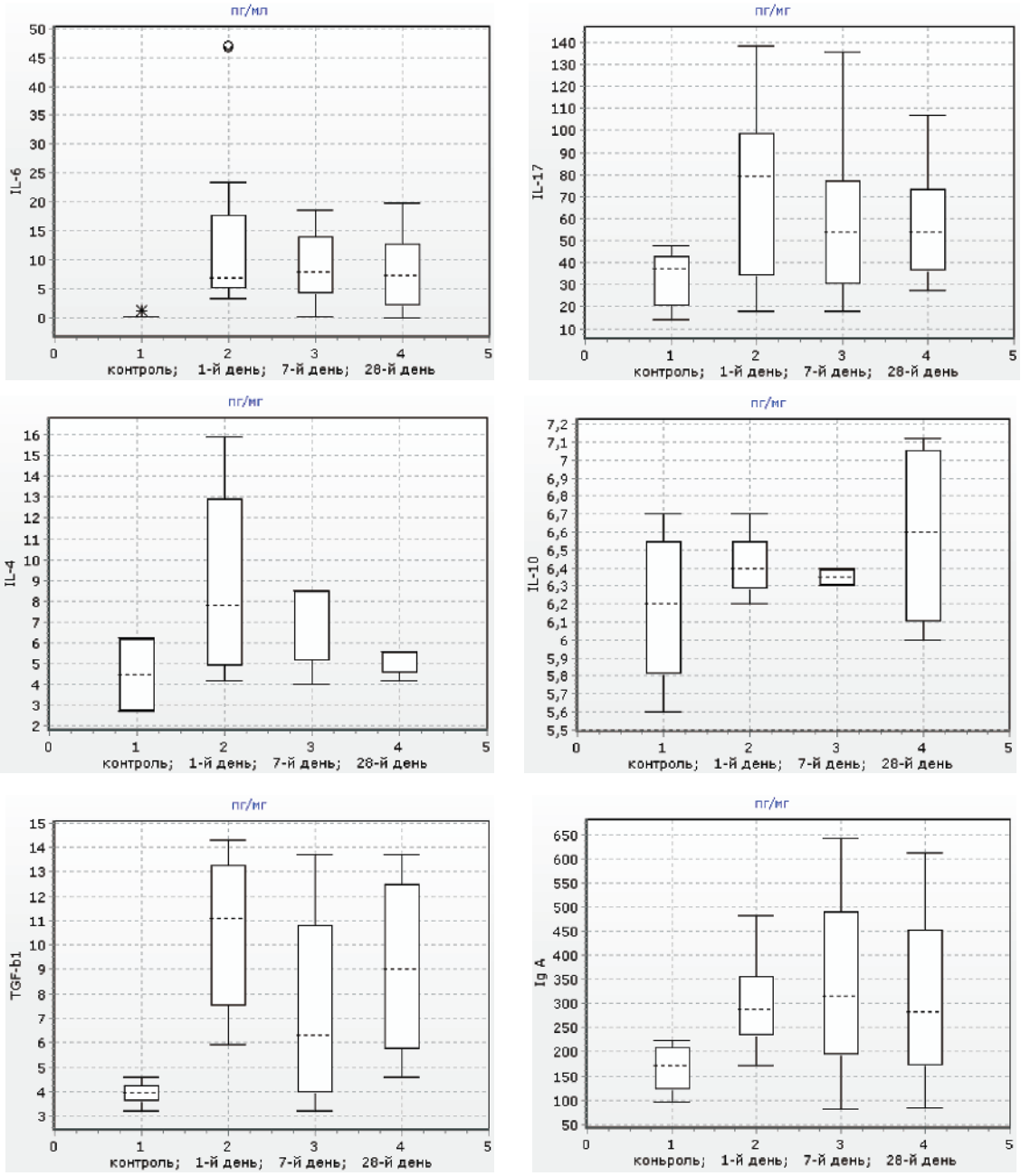


Рис. 2. Динамика локального цитокинового профиля у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией

При сравнении локального цитокинового статуса двух исследуемых групп были выявлены следующие различия: уровень IL-6 иIL-10 исходно был выше при вирусной инфекции, чем при бактериальной. Уровень IL-17, IL-4 и TGF-β_1 при стрептококковой инфекции в разгар заболевания превышал показатели данного цитокина при ВЭБ-инфекции,однако показатели sIgAбыли одинаковы в обоих группах. Уровень IL-6,IL-17, IL-4 и sIgA при хроническом тонзиллите вирусной природы повышен в разгаре болезни, а в период угасания клинических симптомов регистрировались высокие показатели TGF-β_1 и sIgA. К 28 суткам снижались показатели IL-6, IL-4 и IL-10 до уровня контрольных значений, но сохранялось высокое содержаниеIL-17 и TGF-β_1 у пациентов I группы. У пациентов II группы к 28 дню снижались показатели IL-4 до контрольных значений, также снижался уровень IL-6,IL-17, однако показатели превышали контрольные значения.

Заключение

Таким образом, результаты ПЦР-диагностики на выявление ДНК ВЭБ в слюне и эпителиальных клетках небных миндалин и серологические исследования (ИФА), проведенные в остром периоде заболевания, показали их высокую диагностическую ценность, что подтверждает возможности их использования в клинической практике в комплексной диагностике ВЭБ-инфекции. Сероконверсия EBV-VCA-IgM(+) и/или EBV-EA-IgG(+), EBV-NA-IgG(–) на фоне характерных клинических симптомов свидетельствует о реактивации ВЭБ-инфекции.

Выявлены особенности локального иммунитета при хроническом тонзиллите, ассоциированном с ВЭБ-инфекцией. ВЭБ-инфекция характеризуется увеличением IL-6, IL-10 и sIgA в период разгара болезни. IL-6 синтезируется многими типами клеток, участвующими в инициации и регуляции воспаления и иммунного ответа: Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами и некоторыми другими клетками. IL-6 в организме активирует пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов, активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, усиливает функциональную активность Т-киллеров, стимулирует гранулоцитарный росток кроветворения и проявления активности мульти-CSF в сочетании с IL-13. Провоспалительное действие IL-6 реализуется за счет активации экспрессии молекул адгезии на эндотелии и хемотаксиса некоторых типов лейкоцитов, усиления функциональной активности фибробластов и остеокластов, активации острофазового ответа путем индукции синтеза в печени С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и фибриногена. Так IL-6, кроме главной функции активатора защитных реакций, выполняет также роль регулятора развития иммунитета. Интерлейкин-10 вырабатывается Th2-клетками, а также моноцитами и цитотоксическими и регуляторными Т-клетками. Основной эффект интерлейкина-10 заключается в подавлении синтеза цитокинов Th1-клетками и в снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов. Интерлейкин-10 подавляет экспрессию молекул MHC II класса, пролиферацию Т-клеток, вызванную митогенами, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа. Одновременно может стимулировать синтез IgE. В результате интерлейкин-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа. Показано, что ДНК и аминокислотные последовательности человеческого IL-10 высокогомологичны с 1 фактором, антиген-распознающего рецептора В-клеток (BCRF1), который кодируется геномом вируса Эпштейна-Барр и имитирует многие клеточные биологические функции этого цитокина, следовательно, может играть роль во взаимодействии «хозяин-вирус» [3]. Также нами выявлено увеличение IL-4 на 7 сутки исследования, и стабильно повышенный с 7 дня уровень TGF-β_1 в слюне у пациентов с ВЭБ-инфекцией. Высокий уровень IL-10 в разгаре болезни может служить дополнительным признаком ВЭБ-инфекции на фоне хронического тонзиллита.

Высокий локальный уровень IL-17 в обеих группах на всех этапах мониторинга свидетельствует о том, что воспаление сохраняется. Основными продуцентами ИЛ-17 являются CD4+ и CD8+ Т-клетки, а также IL-23, который активирует продукцию данного цитокина в ответ на инфекцию. Преимущественно провоспалительные и гемопоэтические активности ИЛ-17 являются следствием их способности стимулировать продукцию цитокинов и хемокинов. ИЛ-17 является наиболее активным в индуцировании продукции бета-2-дефензина человека, колониестимулирующего фактора для гранулоцитов и воспалительного белка макрофагов человека, которые являются основными компонентами врожденного иммунитета. Th-17 вовлекаются в иммунный ответ и патогенетически связаны с развитием хронического тонзиллита.

Список литературы

1. Горенко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, №2. – С. 121–130.

2. Эффективность ронколейкина в лечении хронических рецидивирующих инфекций / О.И. Желтова, Н.М. Старостина, М.А. Тихонова и др. // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2–3. – С. 227–236.

3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

4. Кудина А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейн-Барра инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя // Мед. новости. – 2006. – № 7. – С. 14–22.

5. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.

6. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. –С. 53–55.

7. Плужников М.С., Левин М.Я., Атнашева Р.Р. Показатели местного иммунитета ротоглотки при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов // Российская оториноларингология. – 2003. – № 2. – С. 176–180.

8. Распорин В.В., Прасолова М.А. Вирус Эпштейн-Барр и диагностика связанных с ним заболеваний. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2009. – 14 с.

9. Смирнов И.Е., Мещерякова К.Л., Якушенкова А.П. Оценка изменений показателей гуморального иммунитета у детей с хронической патологией лимфоидного кольца глотки // Российская ринология. – 2008. – № 2. – С. 64.

10. EpsteinBarr virus serostatus: no difference despite aberrant patterns in athletes and control group / T. Pottgiesser, B. Wolfarth, Y.O. Schumacher, G. Bauer // Med Sci Sports Exerc. – 2006. – Vol. 38. – P. 1782–1791.

11. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma / C.W. Twu, W.Y. Wang, W.M. Liang, J.S. Jan, R.S. Jiang, J. Chao, Y.T. Jin, und J.C. Lin // IntJRadiatOncolBiolPhys. – 2007. – Vol. 67. – P. 130–137.

References

1. Gorenko T.V., Kalinin N.M., Drygin L.B. *Modern representations about immunopatogenes an infection caused by a virus of Epstein-Barre – The Infection and immunity*. 2011. T. 1, no. 2. pp. 121–130.

2. Zheltova O.I., Starostin N.M., Tikhonov M.A., etc. *Efficiency ronkoleikin in treatment of chronic retsidiviruyushchy infections – Medical immunology*. 2011. T. 13, Vol. 2-3. pp. 227–236.

3. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokina.* SPb.: JSC Foliant Publishing House, 2008. 552 p.

4. Kudina A.P. *This «harmless» virus Epstein Barra infection. Part 1. Activator characteristic – Medical news*. 2006. Vol. 7. pp. 14–22.

5. Markelov E.V., Kostyushko A.V., Krasnikov V.E. *A pathogenetic role of violations in system of cytokin at infectious and inflammatory diseases – The Pacific medical magazine*. 2008. Vol. 3. pp. 24–29.

6. Pavlenko O.A., Scherbak V.A. *A role of a virus of Epstein Barra in pathology of the top departments of a digestive path at children – The Far East medical magazine*. 2009. Vol. 3. pp. 53–55.

7. Pluzhnikov M.S., Levin M.Ya., Atnasheva R.R. *Indicators of local immunity of a rotoglotka at chronic dekompensirovanny tonsillitis in a combination to different forms of pharyngitises – The Russian otorhinolaryngology*. 2003. Vol. 2. P. 176-180.

8. Rasporin V.V., Prasolova M.A. *Virus Epstein-Barre and diagnostics of the related diseases*. Novosibirsk: Vektor-Best, 2009. 14 p.

9. Smirnov I.E., Meshcheryakova K.L., Yakushenkova A.P. *An assessment of changes of indicators of humoral immunity at children with chronic pathology of a limfoidny ring of a throat – Russian rynology*. 2008. Vol. 2. pp. 64.

10. Pottgiesser T, Wolfarth B, Schumacher YO, Bauer G: *EpsteinBarr virus serostatus: no difference despite aberrant patterns in athletes and control group – Med Sci Sports Exer*c. 2006. Vol. 38. pp. 1782–1791.

11. Twu, C.W., Wang, W.Y., Liang, W.M., Jan, J.S., Jiang, R.S., Chao, J., Jin, Y.T. und Lin, J.C. *Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma – IntJRadiatOncolBiolPhys*. 2007. Vol. 67. pp. 130–137.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам.директора по научной работе ФГБУ «НИИЭМ» СО РАМН, г. Владивосток;

Иванис В.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ВГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 26.03.2012.

УДК 616 – 056. 52 – 06 : 616 – 008.9 – 053.2

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЕГО ТРАНСФОРМАЦИИ В МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

С целью выявления частоты различных компонентов метаболического синдрома (МС) и взаимосвязи их с инсулинорезистентностью (ИР) обследован 101 ребенок с экзогенно-конституциональным ожирением и 16 детей с нормальным весом. В результате комплексного ожирения у детей выявлены гиперинсулинемия, увеличение индекса $HOMA_R$, гликемии натощак, низкий уровень индекса Caro, свидетельствующие о выраженной инсулинорезистентности. Установлена взаимосвязь артериальной гипертензии с абдоминальным типом ожирения. У 1/3 пациентов диагностирован метаболический синдром, ½ детей с ожирением имеют риск его развития. Выявлена зависимость индекса массы тела с уровнем артериального давления, иммунореактивного инсулина, мочевой кислоты. Помимо этого обнаружена взаимосвязь уровня иммунореактивного инсулина с уровнем триглицеридов, β-липопротеидов.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, подростки

FACTORS LEADING TO THE DEVELOPMENT OF OBESITY IN CHILDREN AND TO PROMOTE ITS TRANSFORMATION IN THE METABOLIC SYNDROME

Krasnoperova O.I., Smirnova E.N., Merzlova N.B.

Perm, State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru

In order to identify the frequency of the various components of the metabolic syndrome (MS) and their relationship with insulin resistance (IR) in children, examined 101 children with exogenous-constitutional obesity and 16 children with normal weight. As a result, complex obese children identified hyperinsulinemia, increase in the index HOMAR, fasting glucose, low indekca Caro, indicating severe insulin resistance. The interrelation of hypertension with abdominal type of obesity in children. In one third of patients diagnosed with metabolic syndrome, half of children with obesity are at risk for its development. The dependence of body mass index with blood pressure levels, immunoreactive insulin and uric acid. In addition, the relationship was found with levels of immunoreactive insulin levels of triglycerides, β-lipoprotein.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, teenagers

Отчетливо прослеживается тенденция неуклонного роста и распространения ожирения и метаболического синдрома (МС). Распространенность МС среди детей и подростков при применении различных критериев диагностики колеблется в пределах от 0,4 до 25% [9, 11]. Отдельные факторы риска МС присутствуют с самого раннего периода жизни, поэтому дети и подростки представляются оптимальным контингентом для изучения ранних особенностей формирования заболеваний, входящих в реестр МС. МС у детей и подростков активно изучают многие исследователи на протяжении последнего десятилетия [9, 12]. Критерии диагностики МС довольно часто меняются. Современные представления о МС строятся на ключевой характеристике синдрома – абдоминальном ожирении (АО), как клинической верификации инсулинрезистентности (ИР) [10]. В педиатрии для диагностики МС используются критерии экспертов Международной федерации диабета (2007), включающие: АО, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию натощак. В большинстве источников литературы по вопросам МС – ИР и гиперинсулинемия (ГИ) признаются основными факторами, запускающими метаболические нарушения при АО. Однако стоит отметить, что сами значения ИР/ГИ не входят в основные критерии МС. Дискутируются вопросы диагностики ГИ и ИР у детей, отсутствуют общепринятые нормы уровня инсулина, учитывающие пол и возраст ребенка [4]. Также, на сегодняшний день, не включен в диагностические критерии МС, показатель повышенного содержания мочевой кислоты (МК) в крови – гиперурикемия (ГУ). Тем не менее мнение многих исследователей (И.В. Мадянов, Н.В. Миняйлова, Ю.И. Ровда, П.А. Синицын) сходится в том, что ГУ является одним из ранних проявлений МС и отчетливо ассоциируется с АГ, ИР, ожирением и углеводными нарушениями [5].

Цель работы: выявить частоту факторов риска и маркеров МС у детей с ожирением, установить их взаимосвязь с инсулинорезистентностью.

Материал и методы исследования

Обследован 101 ребенок, в возрасте от 10 до 17 лет, с экзогенно-конституциональным ожирением, находившийся на лечении в отделении эндокринологии ПКДКБ в 2006–2008 гг. В исследование

вошли 48 девочек и 53 мальчика, средний возраст 13,35 ± 0,21 года. Проводилось клиническое обследование: изучение анамнеза жизни, антропометрия, расчет избытка массы тела в процентах, ИМТ (ИМТ = вес (в кг)/рост (в м^2), окружность талии (ОТ) расценивалась как патологическая при превышении 90-й перцентили по полу и возрасту [11]. По величине ОТ определяли наличие АО. Оценивалось половое развитие по Tanner, состояние сердечно-сосудистой системы путем 3-кратного измерения уровня АД. Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено у 26 пациентов аппаратом «Кардиотехника 4000АД» («Инкарт» Санкт-Петербург). Степень ожирения определялась по превышению массы тела более 95 перцентили для данного возраста, по рекомендациям Ю.А. Князева [9].

Дети с ожирением были разделены по наличию абдоминального (висцерального) ожирения и наличию АГ. В I группе было 17 человек (16,83 %) с равномерным типом ожирения, при ОТ 80,11 ± 1,36, ОТ/ОБ 0,87 ± 0,01 см. АО выявлено у 84 детей (83,17 %). Они представили II группу (ОТ 99,82 ± 1,3 см; ОТ/ОБ 0,92 ± 0,009); у 58 из них было нормальное АД (IIA группа) и у 26 человек подтвержденный диагноз АГ (IIB группа). Различия в соотношении ОТ/ОБ в I и II группах были достоверны (p = 0,017). Группу сравнения составили 16 детей, не имеющих ожирения, в возрасте 14,31 ± 0,63 лет, с ОТ 64 ± 1,51 см, ОТ/ОБ 0,81 ± 0,02 см, при этом разница в соотношении ОТ/ОБ была достоверной с I группой (p = 0,010) и II (p = 0,000).

Изучен липидный спектр крови, уровень глюкозы, МК с помощью биохимического анализатора Stat Fax 1904 Plus, Awareness Technology (США); уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Multiskan Ex (Thermo Elektron Финляндия) с расчетом индексов ИР $HOMA_R$ и Caro по формулам:

$$HOMA_R = (ИРИ_0 \cdot Гл_0)/22,5;\ Caro = Гл_0/ИРИ_0,$$

где ИРИ – концентрация инсулина в сыворотке натощак, мкЕД/мл, Гл – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л. За нормативные значения принимали для ИРИ 6–27 мкМЕ,/мл, для индекса $HOMA_R$ (> 3,2), для индекса Caro (< 0,3) [1, 2].

Статистическая обработка проведена методом вариационной статистики с вычислением средней (M), ошибки средних арифметических величин (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, значимость различий принимали за достоверную при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Значение ИМТ превышало значение 95 перцентили и в среднем составило 31,27 ± 0,51 кг/м^2, при разбросе показателей от 23,5 до 47,2 кг/м^2 . ИМТ в I группе пациентов достигал значений 25,85 ± 0,52 кг/м^2; во II группе, он был значительно выше 32,37 ± 0,53 кг/м^2 (p = 0,000). Отмечено достоверное нарастание ОТ с увеличением степени ожирения (p = 0,000). Среднее значение ИМТ в группе сравнения составило 17,44 ± 0,47 кг/м^2, при разбросе значений от 14,2 до 20,4 кг/м^2. Разница в значении ИМТ с группой наблюдения достоверна (p = 0,000).

В I группе пациентов отмечена слабая положительная корреляция ИМТ и ОТ (p = 0,066; r = 0,456), тогда как увеличение ИМТ не сопровождалось увеличением коэффициента ОТ/ОБ (p = 0,174; r = –341). Те же закономерности определялись во II группе: ОТ достоверно возрастал с нарастанием ИМТ (p = 0,000; r = 0,74), в отношении коэффициента ОТ/ОБ такой связи не отмечено (p = 0,38; r = 0,09). Таким образом, у детей характер распределения жира, более точно оценивается с помощью ОТ нежели соотношения ОТ/ОБ, что согласуется с мнением ряда авторов (М.А. Коваренко, Л.А. Руяткина, 2006) [3]. Большая часть мальчиков и девочек имели III степень ожирения, в группе девочек у 8,33 % определялось морбидное ожирение. В соответствии со стадией полового развития (по Tanner) дети с I стадией составили около 30 %. На момент исследования как в группе наблюдения, так и в группе сравнения, большинство детей достигли IV–V стадии пубертатного периода.

При проведении опроса детей и родителей особое внимание обращали на наследственную отягощенность по ожирению и ассоциированным с ним заболеваниям, АГ, сахарный диабет 2 типа (СД). У 78,2 % детей имеются близкие родственники, страдающие ожирением, при этом у 56 детей (55,44 %) один из родителей имел избыточную массу тела, и в 1,7 раз чаще это были матери. У девочек наследственность по ожирению была отягощена в 79,16 % случаях, у мальчиков в 77,35 %. Родственников с СД 2 типа имели 29,70 % детей, а 35,64 % указывали на наличие родни с АГ. Близкие родственники, сочетающие ожирение и АГ выявлены у 27,72 % детей, и у 8 человек – родственники, сочетающие ожирение, СД и АГ. У мальчиков наследственность чаще отягощена по материнской линии, (p = 0,012), по сравнению с девочками. Изучение истории раннего развития позволило установить, что у 94 детей (93,06 %) отягощен перинатальный анамнез против 9 случаев (p = 0,003) в группе сравнения. Течение беременности осложнялось почти в половине случаев (48,51 %) токсикозом. Стоит особо указать, что медицинские аборты в анамнезе имели 41,58 % матерей. С помощью кесарева сечения родилось 16,83 % детей, преждевременные роды наблюдались в 8,91 % случаев. Немного женщин (4,95 %) вынашивали беременность, имея ожирение и СД 2 типа (1,98 %). В этой группе 20 детей (19,8 %) родились с весом

менее 2500 г и более 4000 г по сравнению с группой детей нормального веса (6,25 %). По шкале Апгар от 7 до 10 баллов при рождении получили 56 (55,44 %) детей с ожирением, против 12 (85,71 %) группы сравнения ($p = 0,02$). Существенных различий в оценке по Апгар между мальчиками и девочками не выявлено. Интересно отметить, что 90 % детей с низкой и высокой массой тела при рождении имели некоторую степень гипоксии, с оценкой по Апгар 6 и менее баллов, что было достоверно чаще, чем во всей группе наблюдения ($p = 0,008$).

Анализ питания в раннем возрасте показал, что на естественном вскармливании, которое продолжалось в среднем 6,26 ± 0,8 месяцев, находилось 20,7 % детей с ожирением. Гораздо больше детей группы сравнения (43,75 %) имели грудное вскармливание длительностью до 9,81 ± 2,0 месяцев ($p = 0,08$).

При опросе детей и их родителей выявлено, что на момент обследования в ежедневном рационе преобладал картофель (в жареном виде) у 70,2 %, сладости и выпечка у 61,3 %, макароны и пельмени у 48,5 %. Многие дети называли данные продукты, как любимые. После 22 часов плотно едят 36,6 % детей. Выявлено также, что гиподинамия характеризует большинство детей, страдающих ожирением. Только 10,89 % из них посещают спортивные секции, тогда как в группе сравнения таковых 50 % детей ($p = 0,000$). И, к сожалению, ежедневно более 3 часов проводят за компьютером либо телевизором 96,03 % детей.

Уровень АД в I группе детей с равномерным типом ожирения не превышал возрастные показатели и составил 109 ± 2,46/67,05 ± 2,05 мм рт. ст. Во II А группе – 69,04 % детей не имели АГ, но уровень АД у них был выше, чем в I группе, 117,63 ± 1,41/74,91 ± 1,2 мм рт. ст. ($p = 0,004$ по САД; ($p = 0,002$ по ДАД). У 26 подростков II В группы зафиксирована АГ – 136,03 ± 2,3/78,65 ± 1,4 (по сравнению с II А $p = 0,000$ по САД; $p = 0,068$ по ДАД). В группе сравнения уровень АД составил 108,75 ± 3,55/67,81 ± 2,41 мм рт. ст. ($p = 0,000$ против II группы). У детей основных групп выявлена достоверная положительная корреляция значения ИМТ с уровнями САД ($r = 0,592$; $p = 0,000$), ДАД ($r = 0,456$; $p = 0,000$). Это совпадает с данными Н.В. Болотовой и соавт. [1]

При исследовании липидного спектра выяснилось, что в целом в группе детей с ожирением гипер- βлипидемия определена у 18 детей (17,82 %), гипертриглицеридемия (> 1,7 ммоль/л) выявлена у 7 (6,9 %), гиперхолестеринемия у 16 (15,84 %) (табл. 1).

Таблица 1

Липидный спектр крови и корреляция с уровнем инсулина у детей с ожирением (M ± m, коэффициент Спирмена *r)*

Показатели крови	Пациенты с ожирением (101)	ИРИ мкМЕ\мл)
Триглицериды (ммоль/л)	1,05 ± 0,04	$r = 0,265$, $p = 0,008$
β-липопротеиды (г/л)	5,01 ± 0,13	$r = 0,203$, $p = 0,041$
Холестерин (ммоль/л)	4,29 ± 0,075	$r = 0,115$, $p = 0,252$

У детей с ожирением выявлена положительная достоверная корреляция ИРИ с уровнем триглицеридов, β-липопротеидов (см. табл. 1). Углубленный анализ биохимических показателей в зависимости от наличия АО и АГ выявил следующие различия (рис. 1).

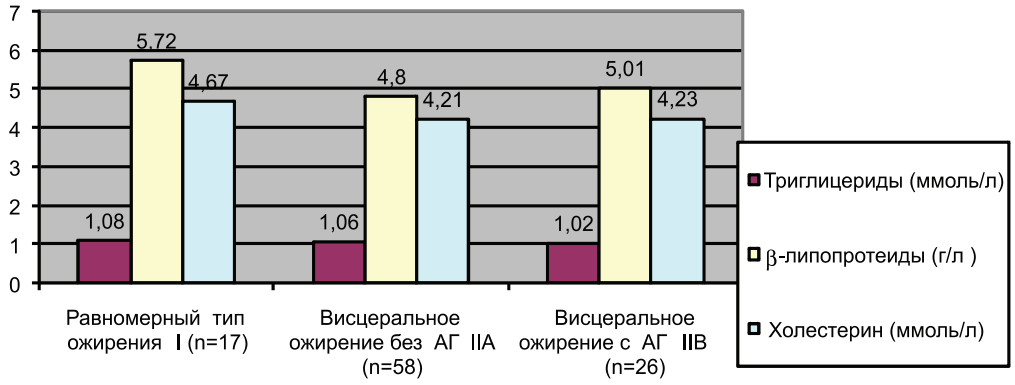


Рис. 1. Показатели липидного спектра крови детей с различным типом ожирения и АГ

Особенностью нашего исследования оказалось достоверное повышение (в пределах нормальных значений здоровых лиц) уровней β-липопротеидов и холестерина у детей с равномерным типом ожирения по сравнению с детьми IA группы ($p = 0,013$;

$p = 0{,}014$ соответственно). Однако в целом выраженных дислипидемических нарушений в группах мы не выявили, что расходится с мнением ряда авторов. У детей с абдоминальным ожирением отмечалось повышение МК до 0,324 ± 0,01 ммоль/л; по сравнению с равномерным типом ожирения – 0,227 ± 0,01 ммоль/л ($p = 0{,}000$). Однако у 3 детей (17,64 %) с равномерным типом ожирения выявлены ГУ (0,366 ± 0,01 ммоль/л). ГУ в группе детей с АО достигла почти половины случаев (40,47 %) и составила 0,415 ± 0,021 ммоль/л. У детей с АГ уровень мочевой кислоты также оказался высоким (0,320 ± 0,19 ммоль/л) и в 42,3 % случаев это было состояние ГУ (0,413 ± 0,03). Выявлена достоверная положительная корреляция уровня МК с ИМТ, и уровнем АД (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь уровня МК и показателей ИМТ, АД (r-коэффициент Спирмена)

Показатель	ИМТ	САД	ДАД
МК	$r = 0{,}592$ ($p = 0{,}000$)	$r = 0{,}346$ ($p = 0{,}000$)	$r = 0{,}269$ ($p = 0{,}007$)

Уровень глюкозы крови натощак у детей основных групп составил 5,11 ± 0,046 ммоль/л, без различия по типу ожирения, тогда как в группе сравнения он был значимо ниже – 4,76 ± 0,08 ммоль/л ($p = 0{,}004$). Более высокий уровень инсулина выявлен у детей с АО и АГ (рис. 2).

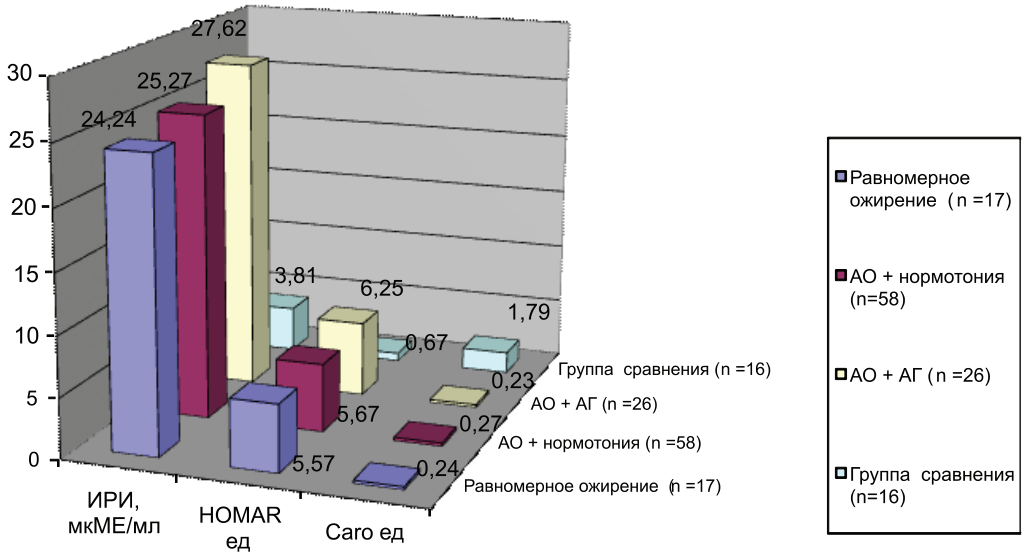


Рис. 2. Уровень инсулина, индексов ИР у детей с ожирением и группы сравнения

Достоверность отличий по всем показателям в группе сравнения составила ($p = 0{,}000$). Корреляционный анализ показал, что в группе детей с АО увеличение ОТ сопровождается нарастанием уровней ИРИ и $HOMA_R$ с ($r = 0{,}34$; $p = 0{,}001$ и $r = 0{,}34$; $p = 0{,}001$ соответственно); и соответственно уменьшением индекса Caro ($r = -0{,}28$; $p = 0{,}009$). Повышение ИМТ в этой группе также сопровождалось нарастанием ИРИ ($r = 0{,}462$; $p = 0{,}000$) и уровня МК ($r = 0{,}304$; $p = 0{,}000$). Кроме этого, в этой же группе у детей выявлено, что при увеличении ИРИ усугублялись и липидные нарушения, возрастал уровень β-липопротеидов ($r = 0{,}258$; $p = 0{,}018$), триглицеридов ($r = 0{,}297$; $p = 0{,}007$). Менее выраженные, однако достоверные изменения ИРИ и ИМТ отмечены в группе детей с равномерным типом ожирения ($r = 0{,}546$; $p = 0{,}024$); и лишь тенденция к достоверности отмечалась в корреляции ИМТ и уровня холестерина ($r = 0{,}430$; $p = 0{,}085$). В то же время показатель ИРИ у них достоверно нарастал наряду с уровнем холестерина ($r = 0{,}486$; $p = 0{,}049$). Данные исследования подтверждают выраженную связь АО и ИР, нарушений липидного спектра у детей разного возраста. Оказалось, что риск МС (АО + 1 критерий: углеводный или липидный маркер, либо АГ) имели 33 (39,3 %), а полный МС (АО + 2 и более дополнительных критерия) 18 детей (21,4 %). Полученные нами результаты согласуются с рядом авторов П.А. Порядиной, Г.И. Синицыной с соавт. [6]. Тем не менее при равномерном ожирении у детей, по результатам исследования, у них возникает устойчивость к инсулину, липидные нарушения, и они являются угрожаемыми по развитию МС.

Выводы

- отягощенный перинатальный анамнез при ожирении у детей был выявлен у 90 % обследованных;

• факторами риска развития ожирения у детей установлены гиподинамия, калорийное питание;

• объем талии при ожирении у детей характеризует наличие абдоминального ожирения. При этом нарастает инсулинорезистентность с увеличением объема талии;

• выраженная инсулинорезистентность при ожирении у детей сопровождается гиперинсулинемией и изменениями индексов $HOMA_R$;

• при ожирении у 1/4 детей установлен полный метаболический синдром, а у почти 1/2 части пациентов, на фоне абдоминального ожирения выявляется 1 дополнительный критерий, позволяющий отнести их в группу риска метаболического синдрома;

• повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови может рассматриваться предиктором развития артериальной гипертензии при ожирении у детей.

Список литературы

1. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, С.В. Лазебникова и др // Проблемы эндокринологии. – М., 2003. – Т.49, № 4. – С. 22–26.

2. Васюкова О.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки / О.В. Васюкова, А.В. Витебская // Проблемы эндокринологии. – М., 2009. – Т. 55, №3. – С. 8–13.

3. Коваренко М.А. Гипоталамический синдром пубертатного периода или пубертатный метаболический синдром? / М.А.Коваренко, Л.А. Руяткина // Ожирение и метаболизм. – М., 2006. – Т. 3, №8. – С. 21–24.

4. Малявская С.И. Метаболический инсулинорезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты / С.И. Малявская, И.В. Двояршина, В.А. Терновская. – Архангельск: Арх.ГМА, 2004. – 222 с.

5. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением / Н.Н. Миняйлова, Е.Л. Сундукова, Ю.И. Ровда и др // Педиатрия. – М., 2010. – Т. 49, №4. – С. 24–32.

6. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели / П.А. Синицин, Г.И. Порядина, А.П. Хмырова и др // Артериальная гипертензия. – СПб., 2010. – Т. 16, №5. – С. 479–483.

7. Метаболический синдром у детей / П.А. Синицын, М.Ю. Щербакова, В.И. Ларионова и др. // Педиатрия. – М., 2008. – Т. 87, №5. – С. 124–127.

8. Трушкина И.В. Прогнозирование развития метаболического синдрома в подростковом возрасте / И.В. Трушкина, Г.П. Филлипов, И.В. Леонтьева // Педиатрия. – М., 2010. – С. 33–36.

9. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учеб. пособие / В.Л. Лисс, И.И.Нагорная, Л.В. Николаева и др.; под ред. проф. Н.П. Шабалова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528 с.

10. Щербакова М.Ю. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом / М.Ю. Щербакова, П.А. Синицин // Педиатрия. – М., 2010. – Т. 89, №3. – С. 123–127.

11. Jollife C.J. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That is Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria/ C.J. Jollife, J. Janssen // J. Am. Coll.Cardiol. – 2007. – №49. – P. 891–898.

12. Zimmet P. IFD Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IFD consensus report // P. Zemmet, K.G. Alberty, F.T. Kaufman et.al // Pediatr diabetes. – 2007. – №8(Suppl.5). – P. 299–306.

References

1. Gormonal-metabolic infringements and their correction at children with adiposity / N.V. Bolotova, A.P. Averjanov, S.V. Lazebnikova and et.al – Problems endocrinology. M., 2003. T. 49, no. 4. pp. 22–26.

2. Insulinorezistents at adiposity at children: argumentativeness of an estimation / O.V. Vasjukova, A.V. Vitebskaja – Problems endocrinology. M., 2009. T. 55, no. 3. pp. 8–13.

3. A hypothalamic syndrome пубертатного the period or пубертатный a metabolic syndrome? / M.A. Kovarenko, L.A. Rujatkina – Adiposity and a metabolism. M., 2006. T.3, no. 8. pp. 21–24.

4. Metabolic insulinrezistents a syndrome: diagnostics, clinical value, S.I. Maljavskaja, I.V. Dvojarshina, V.A. Ternovskaja's pediatric aspects – Arkhangelsk: Arkh. GMA, 2004. pp. 222.

5. Interrelation of low weight of a body at a birth with markers of a metabolic syndrome at teenagers with adiposity / N.N. Minjajlova, E.L. Sundukova, J.I. Rovda et. al – Pediatrics. M., 2010. T.49, no. 4. pp. 24–32.

6. Sinitsyn, the Item And. A metabolic syndrome at children and teenagers. Cliniko– genetic parallels / P.A. Sinitsin, G.I. Porjadina, A.P. Hmyrova and et. al – The Arterial hypertensia. SPb., 2010. T.16, no. 5. pp. 479–483.

7. Metabolic syndrome at children / P.A. Sinitsyn, M.J. ShCherbakova, V.I. Larionova and et. al –Pediatrics. M., 2008. T. 87, no. 5. pp. 124–127.

8. Forecasting of development of a metabolic syndrome at teenage age / I.V. Trushkina, G.P. Fillipov, I.V. Leonteva – Pediatrics. – M., 2010. pp. 33–36.

9. Diagnostics and treatment of endocrine diseases at children and teenagers / V.L. Liss, I.I. Nagornaja, L.V. Nikolaev and et. al – The manual under edition of the professor N.P. Shabalov. – 2 edition, corr. and add. M.: the MEDICAL PRESS-INFORM, 2009. 528 p.

10. Shcherbakova M.J.Sovremennye vzgljad on diagnostics, classification, principles of formation of group of risk and approaches to treatment of children with a metabolic syndrome / M.J.Shcherbakova, P.A.Sinitsin – Pediatrics. TH., 2010. T.89, no. 3. pp. 123–127.

11. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That is Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria / C.J. Jollife, J. Janssen – J. Am. Coll.Cardiol. 2007. no. 49. pp. 891–898.

12. IFD Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IFD consensus report / P.Zemmet, KG. Alberty, FT. Kaufman et.al – Pediatr diabetes. 2007. no. 8(Suppl.5). pp. 299–306.

Рецензенты:

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера» Минздравсоцразвития РФ, г. Пермь;

Иллек Я.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 01.03.2012.

УДК 616.94+616.002+612.017

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А., Маркелова Е.В., Костюшко А.В.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Владивосток, e-mail: immuno2003@mail.ru

Проведен анализ биомаркеров генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом. Уровень IL-1β, TNF-α, IL-6, TGF-β3 определяли в сыворотке на 1-е, 5-е, 10-е сутки, у 56 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, полиорганной недостаточностью и признаками системной воспалительной реакции. Пациенты были разделены на 2 группы: выжившие *n* = 38 (группа I) и умершие пациенты *n* = 18 (группа II), с учетом 28-дневной летальности. Полученные результаты подтверждают, что определение уровня цитокиновTNF-α и IL-6 имеет большее прогностическое значение. Выявлена взаимосвязь высокого уровня данных цитокинов на поздних стадиях процесса с развитием неблагоприятного исхода тяжелых септических состояний. В то же время уровень IL-1β и TGF-β_3 не имел статистически значимых различий в группах в зависимости от исхода абдоминального сепсиса.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, цитокины, исход заболевания

BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE FORECAST OF THE OUTCOME OF THE ABDOMINAL SEPSIS

Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A., Markelova E.V., Kostyushko A.V.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: immuno2003@mail.ru

The analysis of biomarkers of generalized inflammation in patients with severe abdominal sepsis is carried out. The level ofIL-1β, TNF-α, IL-6, TGF-β3, were measured inserumat 1, 5, 10 day at 56 patientswith severeabdominal sepsis, multiple organfailure andsigns ofsystemic inflammatory response. Patientswere divided into2 groups: *n* = 38 the survivors (group I) and died patients *n* = 18 (Group II), taking into account the 28 day mortality. These results confirm that the determination of the level of cytokines, TNF-α and IL-6 have greater prognostic value. The interrelation of these high-level of cytokines in the later stages of the process with the development of severe adverse outcome of septic states has been found. At the same time the level of IL-1β and TGF-β_3 had no significant differences in groups depending on the outcome of abdominal sepsis.

Keywords: abdominal sepsis, cytokines, disease outcome

Хирургический сепсис является актуальной проблемой современной медицины и характеризуется неуклонной тенденцией к росту, стабильно высокой летальностью, большими финансовыми затратами. В структуре данной патологии абдоминальный сепсис (АС) занимает особое место, так как является наиболее частым и тяжелым осложнением у пациентов с хирургической патологией органов и травм брюшной полости.

В основе патогенеза абдоминального сепсиса лежит генерализованное воспаление в ответ на инфекционный процесс воспалительно-деструктивного характера в брюшине, отдельных органах брюшной полости и/или забрюшинном пространстве [1].

При АС системная воспалительная реакция (ССВР) носит наиболее тяжелый характер, в связи с наличием многофокусных и/или резидуальных, распространенных, синхронных, крупных очагов инфицирования и деструкции в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве. А также с тем, что именно при данной патологии в наибольшей степени происходит потеря кишечником барьерных функций, в полной мере проявляется феномен транслокации микроорганизмов и их токсинов, повышая эндогенную интоксикацию, микробную нагрузку.

Гуморальные факторы ССВР включают практически все известные эндогенные биологически активные субстанции. Особое место среди них занимает цитокиновая регуляция, которая контролирует практически все процессы развития генерализованного воспаления и иммунной реактивности. «Моторными» медиаторами воспаления, по мнению многих авторов, являются IL-1β (интерлейкин 1), TNF-α (фактор некроза опухоли), IL-6 (интерлейкин 6). Их синтез индуцируется при взаимодействии TLR4 и TLR2 (Toll-likereceptors) на клетках макрофагально-гранулоцитарного звена с PAMP (pathogenassociatedmolecula rpatterns) грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий, с последующей активацией факторов транскрипции (NF-B, AP-1) в результате происходит связывание с промоторными участками генов молекул, активирующих и регулирующих развитие воспалительной реакции, продукцию цитокинов [6]. Попадая в системный кровоток, они оказывают выраженное влияние на гомеостаз и определяют тяжесть и клинические проявления ССВР при сепсисе.

На сегодняшний день, очевидно, что более выраженная системная воспалительная реакция инициирует впоследствии более глубокую иммунодепрессию, что играет негативную роль в развитии гнойно-септической патологии [4]. В настоящее время дискутабельным остается вопрос о патогенетическом влиянии ранних (IL-1β, TNF-α) и поздних (IL-6) провоспалительных медиаторов, их антагониста TGF-β_3 на течение и исход тяжелого абдоминального сепсиса.

Цель исследования: на основании разнонаправленных изменений уровня IL-1β, TNF-α, IL-6, TGF-β определить их прогностическое значение в исходе заболевания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Материалы и методы исследования

Нами представлены результаты проспективного исследования, проведенного на базе краевого Центра анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ Приморской краевой клинической больницы №1 г. Владивостока. Под наблюдением находилось 56 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, полиорганной недостаточностью (исходная тяжесть по APACHE II более 20 баллов), признаками системной воспалительной реакции, наличием воспалительно-деструктивного процесса в брюшине, отдельных органах брюшной полости и/или забрюшинном пространстве с высоким риском летального исхода. Контрольную группу составили практически здоровые доноры – 20 человек. Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: выжившие n = 38 (группа I) и умершие пациенты n = 18 (группа II), с учетом 28-дневной летальности. Уровень IL-1β, TNF-α, IL-6, TGF-β_3 определяли в сыворотке на 1-е, 5-е, 10-е сутки методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА с использованием реактивов «R&DdiagnosticInc.» США. Граница чувствительности метода 1 пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы «StatPlus v.5.8.4.3». Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение (M ± σ). Для сравнения параметров использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий χ^2.

Результаты исследования и их обсуждение

Проводя оценку исследуемых сывороточных цитокинов, выявлены существенные различия их содержания у пациентов с АС по сравнению с группой контроля. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-6) у пациентов с АС, был существенно выше в течение всех этапов наблюдения, а TGF-β_3 – ниже по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 1). Полученные результаты подтверждают, что повышение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов в полной мере отражает картину генерализованного воспаления на инфекционный процесс в брюшной полости при АС. В тоже время нами определено снижение уровня в крови противовоспалительного медиатора- TGF-β_3 в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Показатели уровня сывороточных цитокинов у здоровых доноров и пациентов с абдоминальным сепсисом

Показатели, пг/мл	Контингент	
	здоровые доноры	пациенты с АС
TNF-α	2,09 ± 0,75	33,89 ± 3,12**
IL-1β	1,39 ± 0,24	3,54 ± 0,39*
IL-6	1,99 ± 0,53	64,01 ± 13,06***
TGF-β_3	337,04 ± 27,06	140,84 ± 10,12*

Примечания: *– достоверность различий (p) с группами здоровых $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Оценивая динамику уровня сывороточных цитокинов, в зависимости от исхода заболевания, нами были получены существенные различия (табл. 2).

При исследовании уровня TNF-α, установлено, что уже в самом дебюте развития тяжелого АС TNF-α был меньше у пациентов с благоприятным исходом (I группа), чем во II группе: 21,77 ± 4,88 и 38,53 ± 10,13 пг /мл. Это было отмечено и на дальнейших этапах исследования, причем на 10 сутки 23,52 ± 3,72 пг/мл (I группа) и 47,92 ± 7,65 пг/мл (II группа) эти различия носили наиболее выраженный и главное статистически достоверный характер p_4 = 0,008.

TNF-α занимает одну из ключевых ролей в системном воспалении, так как усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков острой фазы, выполняет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе. TNF-α продуцируется моноцитами и макрофагами, лимфоцитами, естественными киллерами. Главными индукторами синтезаTNF-α являются бактериальный ли-

пополисахарид (ЛПС) и другие PAMP микроорганизмов. Его высокий уровень в системном кровотоке при действии высоких доз суперантигенов приводит к выраженной эндотелиальной дисфункции вплоть до развития септического шока [7].

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов с АС в динамике в зависимости от исхода лечения с учетом 28-дневной летальности

Показатели, пг/мл	Динамика уровня цитокинов M ± σ, пг/мл					
	1-е сутки		5-е сутки		10-е сутки	
	группа I	группа II	группа I	группа II	группа I	группа II
TNF-α	21,77 ± 4,88 $\boldsymbol{p_1 = 0{,}005}$	38,53 ± 10,13 $p_1 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	32,81 ± 7,40 $p_2 > 0{,}05$	42,73 ± 8,40 $p_2 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	23,52 ± 3,72 $p_3 > 0{,}05$	47,92 ± 7,65 $p_3 > 0{,}05$ $\boldsymbol{p_4 = 0{,}008}$
IL-1β	3,93 ± 1,34 $p_1 > 0{,}05$	3,07 ± 0,57 $p_1 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	2,99 ± 0,81 $p_2 > 0{,}05$	4,62 ± 1,29 $p_2 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	2,68 ± 0,45 $p_3 > 0{,}05$	4,14 ± 0,70 $p_3 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$
IL-6	37,70 ± 8,05 $p_1 > 0{,}05$	72,85 ± 33,87 $p_1 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	49,27 ± 13,92 $p_2 > 0{,}05$	64,58 ± 19,92 $p_2 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	19,27 ± 4,02 $p_3 > 0{,}05$	147,53 ± 62,11 $p_3 > 0{,}05$ $\boldsymbol{p_4 = 0{,}006}$
TGF-β3	136,04 ± 26,85 $p_1 > 0{,}05$	91,87 ± 22,36 $\boldsymbol{p_1 = 0{,}03}$ $p_4 > 0{,}05$	157,10 ± 21,03 $p_2 > 0{,}05$	150,51 ± 25,36 $p_2 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$	166,59 ± 19,81 $p_3 > 0{,}05$	139,81 ± 26,24 $p_3 > 0{,}05$ $p_4 > 0{,}05$

Примечания: p_1 – достоверность различий между 1 и 5 сутками болезни; p_2 – достоверность различий между 5 и 10 сутками болезни; p_3 – достоверность различий между 1 и 10 сутками болезни; p_4 – достоверность различий между группами в динамике заболевания.

IL-1β секреторный цитокин, обладающий местными и системными эффектами, он стимулирует выработку белков острой фазы, участвует в регуляции функции эндотелия, экспрессии молекул адгезии, системы свертывания, синтеза других провоспалительных цитокинов. Попадая в системный кровоток, оказывает выраженное влияние на гомеостаз, во многом именно данный медиатор определяет клинические проявления синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Проводя анализ динамики IL-1β установлено, что на начальном этапе болезни его содержание в сыворотке крови пациентов двух групп практически не отличалось(3,93 ± 1,34 и 3,07 ± 0,57 пг/мл, I группа и IIгруппа соответственно). На более поздних этапах наблюдения (5 и 10 сутки), уровень исследуемого сывороточного цитокина был выше у умерших пациентов (II группа), по сравнению с выжившими ($p > 0{,}05$).

IL-6 провоспалительный цитокин, синтезируется многими типами клеток, является главным активатором острофазовых белков гепатоцитами. Данный цитокин интересен тем, что на разных стадиях воспаления обладает как провоспалительным так и противовоспалительным действием. На некоторых экспериментальных моделях была показана его иммунорегуляторная роль и противоспалительное действие, способность переводить воспаление из острой фазы в хроническую [9].

При исследовании содержания IL-6 у пациентов с АС отмечен более высокий уровень на всех этапах исследования в группе с неблагоприятным исходом (II группа). Причем наибольшие различия (статистически достоверные $p_4 = 0{,}006$) зарегистрированы на 10 сутки (19,27 ± 4,02 пг/мл и 147,53 ± 62,11 пг/мл, I группа и II группа соответственно).

В последние годы особое внимание исследователей приковано к противовоспалительным медиаторам: ИЛ-10, TGF-β (трансформирующий фактор роста), растворимым рецепторам ИЛ-1, TNF-α, так как именно они обусловливают феномен иммунопаралича при сепсисе [5, 8, 10]. По мнению многих авторов, определение именно этих маркеров, может быть наиболее полезным в прогностическом плане при септических состояниях [2]. Наш интерес вызвал TGF-β_3, так как данный противовоспалительный цитокин, в отличие от ИЛ-10, менее изучен при АС. а полученные результаты носят во многом противоречивый характер.

TGF-β является полифункциональным цитокином, он обладает мощным иммуносупрессивным действием, синтезируется практически всеми, но в большей степени активированными моноцитами/макрофагами, тромбоцитами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, в биологически неактивной форме. Совместно со специальным TGF-β-связывающим белком образует сначала малый латентный комплекс (Latencyassociatedpeptides, LAP), за-

тем, попадая во внеклеточное пространство, взаимодействует с так называемым латентным TGF-β – связывающим белком, оставаясь биологически неактивным во внеклеточном матриксе. TGF-β способен перейти мгновенно в активную форму, под воздействием свободных форм кислорода, изменении pH среды в кислую сторону и протеолитических ферментов плазмы крови, плазмина, катепсина и др. [3]. Именно это в условиях генерализованного септического воспаления, на наш взгляд, представляется важным и интересным.

Сравнивая уровень сывороточного TGF-β_3 в группах выживших (группа I) и умерших пациентов (группа II), выявлено, что с первых дней и на всех этапах исследования уровень исследуемого цитокина оставался выше в группе выживших пациентов. В дебюте в группе выживших пациентов уровень цитокина был значительно, более чем в 1,5 раза выше: 136,04 ± 26,85 пг/мл против 91,87 ± 22,36 пг/мл соответственно. На 5-й день различия нивелировались (157,10 ± 21,03 пг/мл (группа I) и 150,51 ± 25,36 пг/мл (группа II), $p_4 > 0,05$). На 10 сутки, в группе выживших пациентов сывороточный уровень TGF-β3 составил 166,59 ± 19,81 пг/мл, а умерших – 139,81 ± 26,24 пг /мл, ($p_4 > 0,05$).

Подводя промежуточный итог, выявили, что статистически значимые различия уровня сывороточных цитокинов между двумя исследуемыми группами отмечены на 10 сутки только по TNF-α и IL-6, что доказывает их диагностическую и прогностическую значимость в развитии и течении генерализованного воспаления у пациентов с АС.

Далее, мы провели анализ сопряженности уровня сывороточного TNF-α на 10 сутки течения АС у хирургических пациентов, с исходом заболевания используя критерий χ^2 (табл. 3). Исследуя сопряжённость показателей TNF-α на 10 сутки заболевания и исходом болезни, в обеих группах пациентов зафиксировано наличие случаев высокого (> 35 пг/мл) и низкого его (< 35 пг/мл) содержания. У выживших больных выявлено 12 случаев высокого содержания цитокина (21,4%) против 26 случаев его низкого содержания < 35 пг/мл (46,4%), тогда как у умерших пациентов установлено 14 случаев (25%) высокого и 4 (7,1%) низкого уровня.

Таблица 3

Взаимосвязь уровня TNF-α в сыворотке крови пациентов с исходом заболевания на 10 сутки

Исход болезни	Частота встречаемости высокого уровня TNF-α у пациентов на 10 сутки болезни				Статистические показатели сопряженности признаков по критерию χ^2
	высокий уровень TNF-α (> 35 пг/мл) n = 26		низкий уровень TNF-α (< 35 пг/мл) n = 30		
	Абс.	%	Абс.	%	
Умершие (n = 18)	14	25	4	7,1	χ^2 = 8,706; 1ст. св.; p = 0,003
Выжившие (n = 38)	12	21,4	26	46,4	

Проведенный анализ подтвердил, что уровень TNF-α на десятые сутки сопряжён (p = 0,003) с особенностями течения заболевания, его уровень более 35 пг/мл на данном этапе течения АС может являться основным прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания.

Оценивая сопряжённость показателей IL-6 на 10 сутки заболевания и исхода болезни, в обеих группах пациентов зафиксировано наличие случаев высокого (> 133,5 пг/мл) и низкого (< 133,5 пг/мл) содержания IL-6 (табл. 4). У выживших больных выявлено 11 случаев высокого содержания цитокина (19,6%) против 27 случаев низкого его содержания < 133,5 пг/мл (48,2%), тогда как у умерших пациентов установлено 14 (25%) случаев высокого и 4 (7,1%) низкого содержания исследуемого цитокина. Проведенный анализ подтвердил, что уровень IL-6 на десятые сутки сопряжён (p = 0,002) с особенностями течения заболевания, его уровень более 133,5 пг/мл может являться прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования биомаркеров генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом позволил выявить ряд закономерностей. Полученные результаты подтверждают, что определение уровня провоспалительных цитокинов, TNF-α и IL-6 имеют большее прогностическое значение.

Нами выявлена взаимосвязь высокого уровня данных цитокинов на поздних стадиях процесса к 10 суткам, с развитием неблагоприятного исхода тяжелых септических состояний. В то же время уровень IL-1β, в нашей работе не имел статистически значимых различий в группах в зависимости от исхода АС.

Таблица 4

Взаимосвязь уровня IL-6 в сыворотке крови пациентов с исходом заболевания на 10 сутки

Исход болезни	Частота встречаемости высокого уровня TNF-α у пациентов на 10 сутки болезни				Статистические показатели сопряженности признаков по критерию χ^2
	высокий уровень IL-6 (> 133,5 пг/мл) *n* = 25		низкий уровень IL-6 (< 133,5 пк/мл) *n* = 31		
	Абс.	%	Абс.	%	
Умершие (*n* = 18)	14	25	4	7,1	χ^2 = 9,892; 1ст. св.; *p* = 0,002
Выжившие (*n* = 38	11	19,6	27	48,2	

Интересный на наш взгляд результат мы получили по TGF-β_3. Исследования противоспалительных цитокинов может быть более ценным, так как именно с ними во многом связан феномен «иммунопаралича» при сепсисе. Это в полной мере относиться к IL-10. Роль TGF-β_3 в этом смысле менее ясна. Данный цитокин, безусловно являясь противовоспалительным, играет важную роль в системном воспалении при сепсисе, но может ли он использоваться как прогностический маркер исхода заболевания? В нашем наблюдении мы не выявили существенных различий уровня TGF-β_3 на разных этапах в группах пациентов с АС в зависимости от исхода заболевания с учетом 28-дневной летальности. Это не позволяет нам говорить о данном цитокине как предикторе неблагоприятного исхода тяжелого сепсиса. Тем не менее полученные результаты, на наш взгляд, подтверждают не только теоретическую, но и практическую значимость биомаркеров генерализованного воспаления в развитии, течении, а главное в прогнозе тяжелого абдоминального сепсиса у хирургических пациентов.

Список литературы

1. Абдоминальный сепсис – Интенсивная терапия: Национальное руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 784 с.

2. Белобородов Н.В. Дмитриева И.Б., Черневская Е.А // Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С. 42–48.

3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

4. Лазанович В.А., Смирнов Г.А., Ищенко В.Н. Динамика цитокинов как один из факторов патогенеза хирургического сепсиса // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №4. – С. 50–52.

5. Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А. Исследование трансформирующего фактора роста TGF-β у пациентов с абдоминальным сепсисом // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1. – С. 161–162.

6. Sabroe I.,Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 126–135

7. Van der Poll T., Lowry S.F. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? // Shock. – 1995. – Vol. 3, №1. – P. 1–12.

8. White M., Lawless M.W., O'Dwyer M.J. et al. Transforming growth factor beta-1 and interleukin-17 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection. Cytokine. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 322–327.

9. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 311–320.

10. Yeh F.L., Shen H.D., Fang R.H. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients // Burns. – 2002. – Vol. 28, №7. – P. 631–637.

References

1. *Abdominalnyy sepsis – Intensivnayaterapiya: Natsion alnoerukovodstvo*[Abdominal sepsis-Intensive care: National guidelines: in two volumes edited by]. Moscow, GEOTAR- Media Publ., 2009, 784 p.

2. Beloborodov N.V. Dmitrieva I.B., Chernevskaya E.A. *Anesteziologiyaireanimatologiya*. [Anesthesiology andIntensive Care]. 2008, no. 6, pp. 42–48.

3. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny*[Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008. 552 p.

4. Lazanovich V.A., Smirnov G.A., Ishchenko V.N. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* [PacificJournal of Medicine] 2005, no. 4. pp. 50–52.

5. Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A. *Vestnikuralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* [Journal ofMedicalUralacademic science] 2010, no. 2. pp 161–162.

6. Sabroe I.,Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation – J. Pathol. 2008. Vol. 214. pp. 126–135

7. Van der Poll T., Lowry S.F. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? – Shock. 1995. Vol.3, no. 1. pp. 1–12.

8. White M., Lawless M.W., O'Dwyer M.J. et al.Transforming growth factor beta-1 and interleukin-17 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection.Cytokine. 2010. Vol. 50, no. 3. pp. 322–327.

9. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses – J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. pp. 311–320.

10. Yeh F.L., Shen H.D., Fang R.H. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients – Burns. 2002. Vol. 28, no. 7. pp. 631–637.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам. директора по научной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Сибирского отделения РАМН г. Владивосток;

Плехова Н.Г., д.б.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Сибирского отделения РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 28.02.2012.

УДК 617.713-089.843

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОГОВИЧНЫХ ДИСКОВ ПРИ СКП, СФОРМИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА

[1]Лебедь Л.В., [2]Шацких А.В., [1]Елаков Ю.Н., [1]Поздеева Н.А.

[1]Чебоксарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии», Чебоксары, e-mail: lebedlv@inbox.ru;

[2]ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии», Москва, e-mail: info@mntk.ru

Проведен сравнительный морфологический анализ роговичных дисков, сформированных Fs- лазером и механическим трепаном. Объектом для экспериментального изучения воздействия Fs- излучения и механической трепанации служила роговая оболочка изолированных глаз свиньи, полученных от убойных животных (10 глаз) и кадаверные донорские глаза, не пригодные к трансплантации [5]. Для формирования роговичных дисков использовали фемтосекундный лазер «IntraLase Fs» с частотой повторения импульсов 60 кГц, энергией импульса 2,3–2,5 мкДж, расстоянием между импульсами 2–3 мкм, между уровнями 2–3 мкм, а также металлические трепаны в виде поршня. Проведен гистологический анализ образцов роговицы, подвергнутых Fs-лазерному и механическому воздействию. Установлено, что Fs-лазер оказывает меньшее повреждающее воздействие на роговичную ткань, о чем свидетельствует отсутствие деформации волокон стромы роговицы в крае среза и ее центральных отделах, обеспечивает точное выкраивание роговичного диска.

Ключевые слова: Fs-лазер «IntraLase», сквозная кератопластика, механический трепан, гистологический препарат

EXPERIMENTAL MORPHOLOGIC ANALYSIS OF CORNEAL FLAPS IN PENETRATING KERATOPLASTY FORMED WITH FEMTOSECOND LASER

[1]Lebed L.V., [2]Shackih A.V., [1]Elakov Y.N., [1]Pozdeeva N.A.

[1]S.N. Fyodorov FSI IRTC Eye Microsurgery Complex, Cheboksary, e-mail: lebedlv@inbox.ru;

[2]S.N. Fyodorov FSI IRTC Eye Microsurgery Complex, Moscow, e-mail: info@mntk.ru

Comparative morphologic analysis of corneal flaps formed with femtosecond laser and mechanic trepan was carried out. The object of observational studies of Fs-rays effect and a mechanical trepanation was a cornea of isolated pig eyes got from slaughter beast (10 eyes) and cadaver donor eyes inapplicable for transplantation [5]. A femtosecond laser «IntraLase Fs» with pulse frequency 60 khz, energy per pulse 2,3–2,5 micron J, impulse spacing 2–3 mkm, levels spacing 2–3 mkm, and metal plunger trepans were used to form corneal disks. It was taken a histological analysis of cornea probes submitted for Fs-laser and mechanical manipulations. It was revealed that impact of femtosecond laser on corneal tissue is less harmful, absence of corneal stromal fibers' deformation in cut edge and its central parts. Femtosecond laser provides precise cut of corneal flap.

Keywords: femtosecond laser «IntraLase», penetrating keratoplasty, mechanical trephine, histological medicine

В Российской Федерации насчитывается более 500 тыс. слабовидящих и слепых (Либман Е.Н., Шахова Е.В., 2005), из них до 18% приходится на пациентов с патологией роговицы (Мороз З.И. и др., 2004). Тяжесть процесса, сложность лечения, многообразие клинических исходов, трудности реабилитации пациентов этой группы придают особую актуальность проблеме. Одним из основных методов хирургического лечения является сквозная кератопластика (СКП) [1].

Применение металлических трепанов различных конструкций для выкраивания роговичных дисков при СКП, наряду с несомненными достоинствами, выявило и определенные недостатки: трудность получения ровного, отвесного среза роговицы по всему кругу без дорезания ножницами или алмазным лезвием, травмирование эндотелия, невозможность программирования различных профилей разрезов, недостаточную герметизацию и биомеханическую нестабильность послеоперационной раны [2].

Поэтому на современном этапе актуальна разработка безопасного, прогнозируемого и эффективного способа формирования роговичного диска с помощью фемтосекундного лазера с целью улучшения клинико-функциональных результатов сквозной кератопластики.

Fs-лазер «IntraLase» (Intralase Corp. США) использует инфракрасный луч света с длиной волны 1053 нанометров. Лазерные импульсы разделяют ткань на молекулярном уровне без передачи тепла и воздействия на окружающую ткань. Действие Fs-лазера базируется на принципе фоторазрушения роговичной ткани с использованием лазерной компрессии для индукции нелинейной абсорбции высокоинтенсивного инфракрасного света, в результате данных процессов происходит формирование кавитационного пузырька с последующим

рассечением роговичной ткани. Это достигается путем использования высокой энергии в импульсе и относительно небольшой частоты следования импульсов. В результате строго по заданным параметрам формируется роговичный диск определенной формы, с предельно ровными краями [3–8].

Цель данного исследования – сравнительный морфологический анализ роговичных дисков, сформированных Fs-лазером и механическим трепаном.

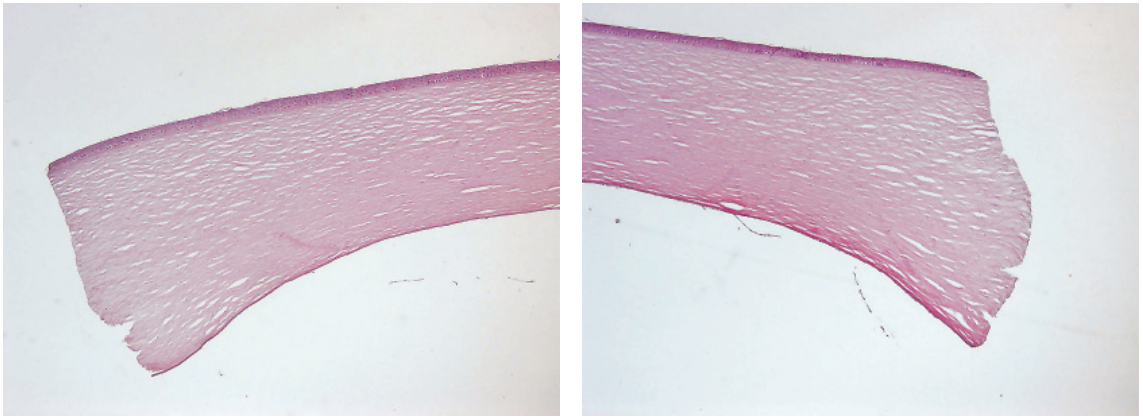
Материалы и методы исследования

Объектом для экспериментального изучения воздействия Fs-излучения и механической трепанации служила роговая оболочка изолированных глаз свиньи, полученных от убойных животных (10 глаз) и кадаверные донорские глаза, не пригодные к трансплантации [5].

Для формирования роговичных дисков использовали фемтосекундный лазер «IntraLase Fs» с частотой повторения импульсов 60 кГц, энергией импульса 2,3–2,5 мкДж, расстоянием между импульсами 2–3 мкм, между уровнями 2–3 мкм, а также металлические трепаны в виде поршня. Проведен гистологический анализ образцов роговицы, подвергнутых Fs-лазерному и механическому воздействию.

Донорские глаза были разделены на две группы. В I группе для формирования роговичных дисков использовали Fs-лазер, во II группе – металлические трепаны в виде поршня.

На исследуемых глазах I группы после установки вакуумной системы и аппланационного конуса производили сквозной разрез роговицы заданного профиля фемтосекундным лазером продолжительностью импульса 600–800 Fs. Разрез начинался со стороны передней камеры, движение луча лазера происходило по направлению вверх по окружности. Лазерный луч последовательно проходил задний эпителий, строму и передний эпителий. После завершения трепанации роговичный диск выделяли при помощи хирургического шпателя. Энергетические параметры, использованные в исследовании, были рекомендованы производителем (рис. 1 а, 2, 3, 6, 7, 8).



а б

Рис. 1. Краевые зоны сформированного роговичного диска при помощи Fs-лазера (а) и механического поршневого трепана (б). Объяснение в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. х50

Роговичные диски II исследуемой группы выкраивались с помощью металлических трепанов в виде поршня по традиционной методике диаметром 7,5 мм (рис. 1 б, 4, 5).

Для проведения морфологического анализа роговицу отделяли от глаза и фиксировали в растворе нейтрального формалина, подвергали стандартной гистологической проводке: промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Препараты изучали под микроскопом фирмы Leica DM LB 2 при х50, х100, х200, х400 – кратном увеличении с последующим фотографированием.

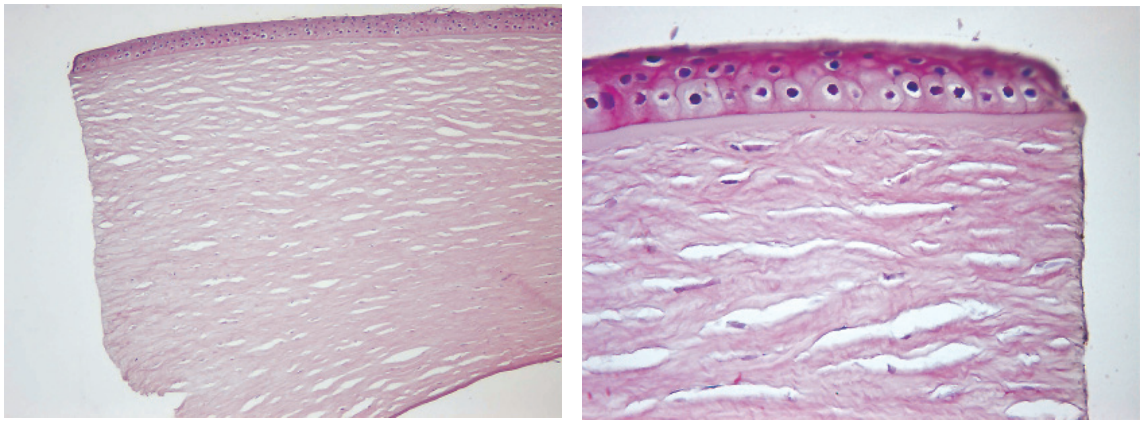
Результаты исследования и их обсуждение

На электронных микроснимках роговичных дисков кадаверных глаз, сформированных при помощи Fs-лазера, край среза ровный перпендикулярный (рис. 1а, 2а). Волокна стромы сглажены, не подвержены деформации, имеется гомогенизация срезанной поверхности (оплавленность), о чем свидетельствует интенсивность окраски по линии среза (рис. 2б). Центральные отделы роговицы без видимых изменений.

На донорском глазу после выкраивания роговичного диска при помощи Fs-лазера (рис. 3) края ровные, полностью соответствуют краям вырезанного диска (рис. 1а, 2а). Эндотелий дифференцируется (рис. 3 в). Радужка и другие структуры переднего отрезка глаза без видимых изменений (рис. 3 а).

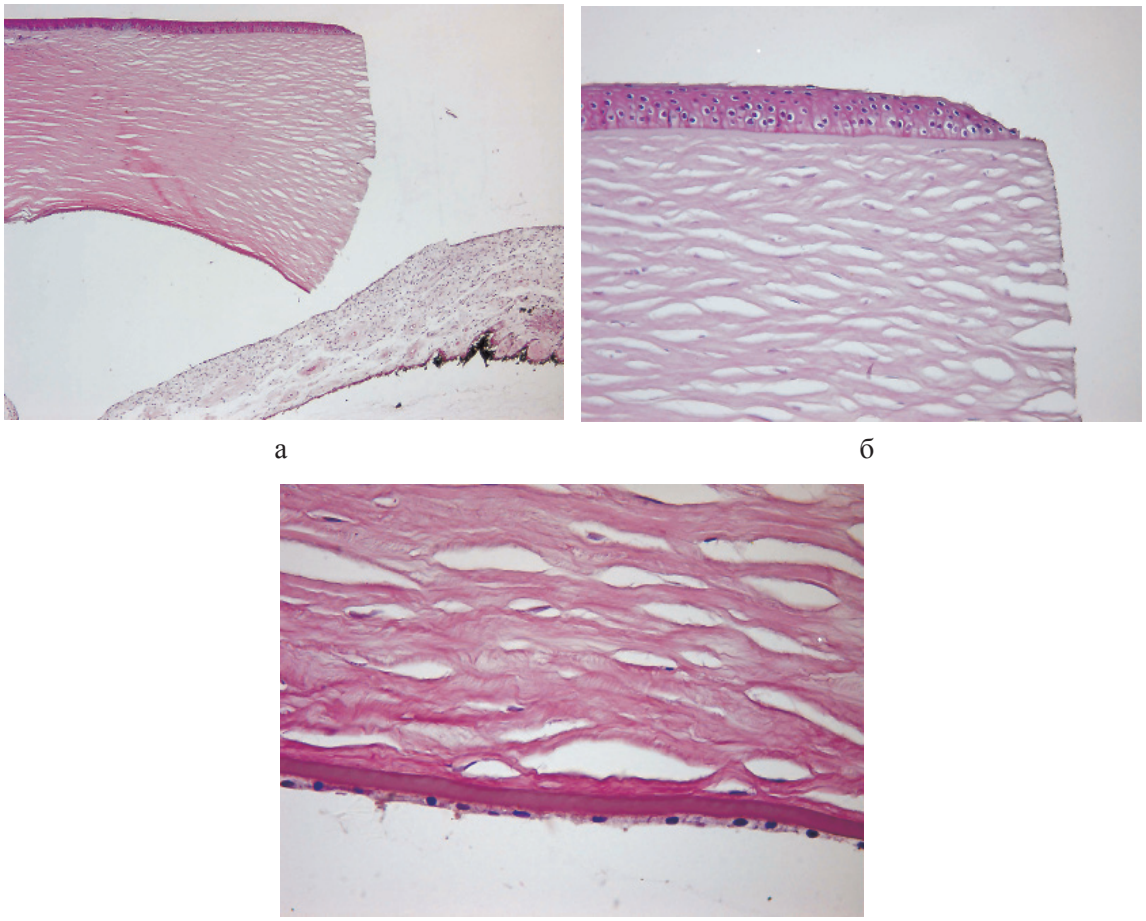
На роговичном диске, сформированном при помощи механического поршневого трепана (рис. 4) край среза скошенный (а). Волокна стромы по краю среза рыхлые (б), не

всегда ровные. В этой зоне определяется появление волнообразного хода стромальных волокон при приближении к срезу, отдельные из них приобретают гофрированный вид, что обусловлено механической деформацией стромы при работе трепана. Центральные отделы роговицы без видимых изменений. Эндотелий дифференцируется (в).



а б

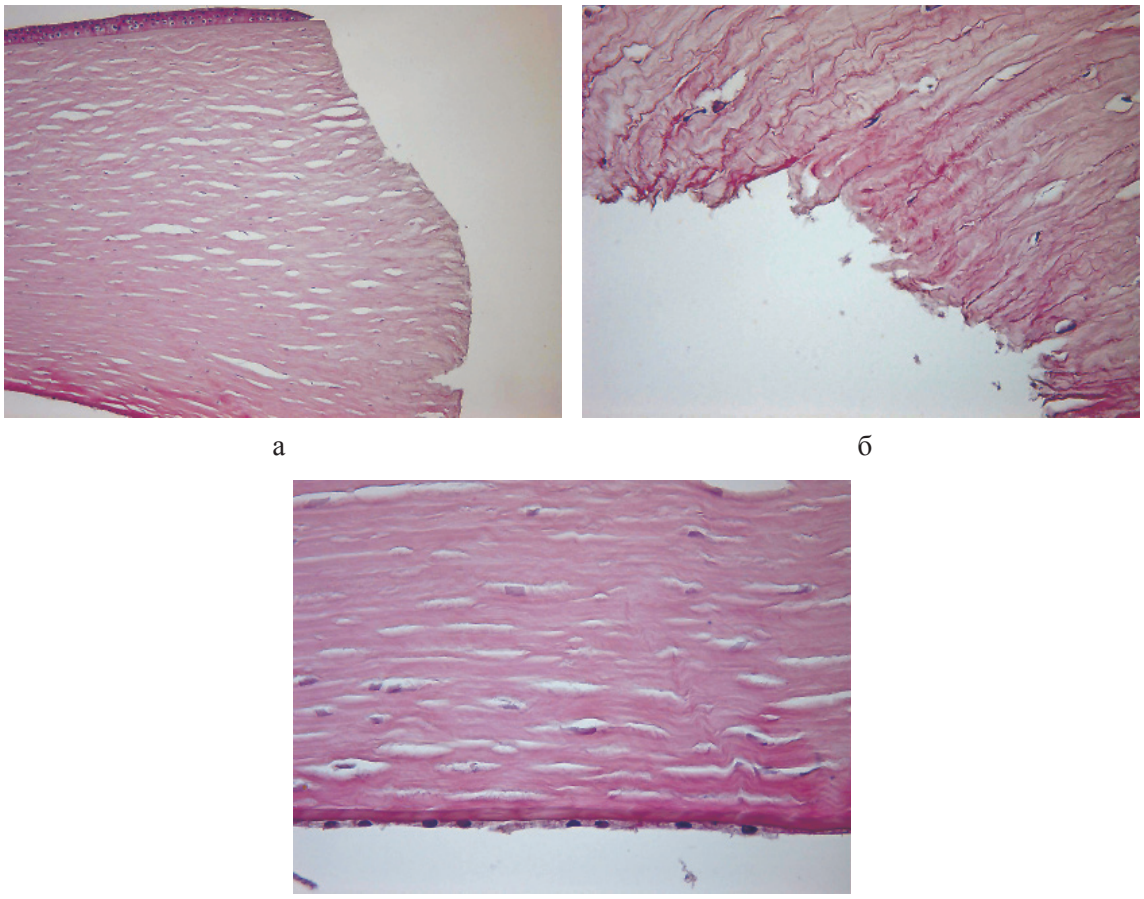
Рис. 2. Диск роговицы, сформированный при помощи Fs-лазера. Объяснение в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А x100, Б – x400



а б

в

Рис. 3. Донорский глаз после выкраивания диска роговицы при помощи Fs-лазера. Объяснение в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А – x50, Б – x200, В– x400



а б

в

Рис. 4. Диск роговицы, сформированный при помощи механического поршневого трепана. Объяснение в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А– х100, Б – х200, В – х400

На донорском глазу (рис. 5) после выкраивания диска роговицы при формировании ступенчатого среза при помощи механического трепана входной врез большего диаметра, что обусловливает клиновидные края диска роговицы (рис. 1б, 4а). Строма с разволокнением по линии среза (рис. 5 в, г), определяется перпендикулярный дефект стромы, нанесенный трепаном в основании « ступеньки», что может привести к отрыву данного участка (рис. 5 а, в – стрелка). Зона вреза трепана в эпителий роговицы без особенностей (рис. 5д).

Наряду с кадаверными донорскими глазами для исследования использовали роговую оболочку изолированных глаз свиньи, полученных от убойных животных.

После Fs-трепанации роговицы свиного глаза срезы ровные, линейные, разволокнение стромы отсутствует (рис. 6а, б).

На роговичном диске (форма «шляпа») срезанные поверхности конгруэнтны, края ровные, линейные, разволокнение стромы отсутствует (рис. 7а, б).

На препарате формы «зигзаг» (рис. 8) края ровные, линейные, разволокнение стромы отсутствует.

Выводы

Экспериментально-морфологический анализ роговичных дисков показал несомненные преимущества использования Fs-лазера для формирования роговичных дисков при СКП, так как он оказывает меньшее повреждающее воздействие на роговичную ткань, о чем свидетельствует отсутствие деформации волокон стромы роговицы в крае среза и ее центральных отделах, видимых изменений радужки и других структур переднего отрезка.

Фемтосекундный лазер делает возможным получение максимально ровного, отвесного среза по всему кругу, обеспечивает точное, предсказуемое и индивидуализированное выкраивание роговичного диска, что позволяет точно сопоставить размеры удаляемого и пересаживаемого дисков.

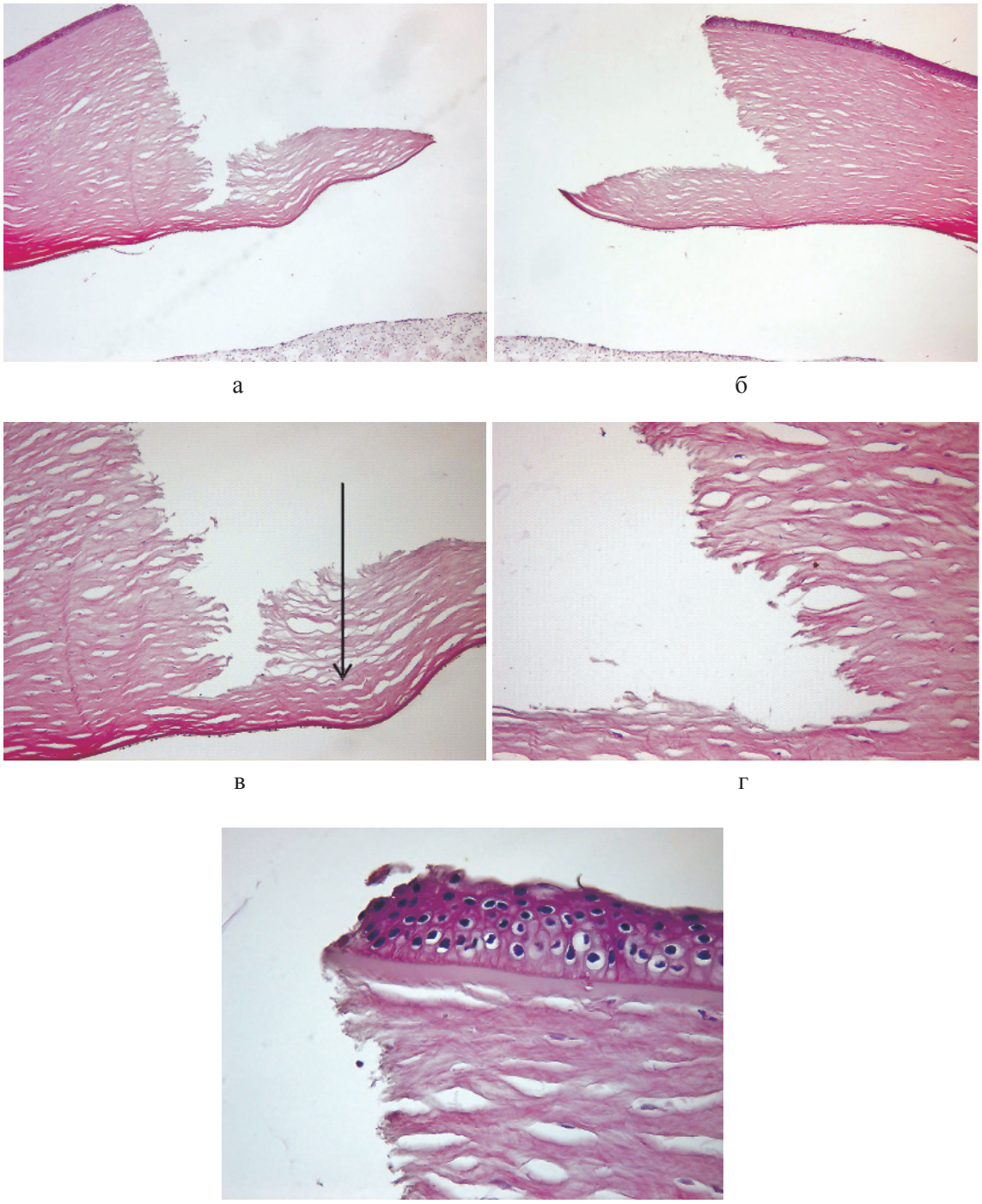
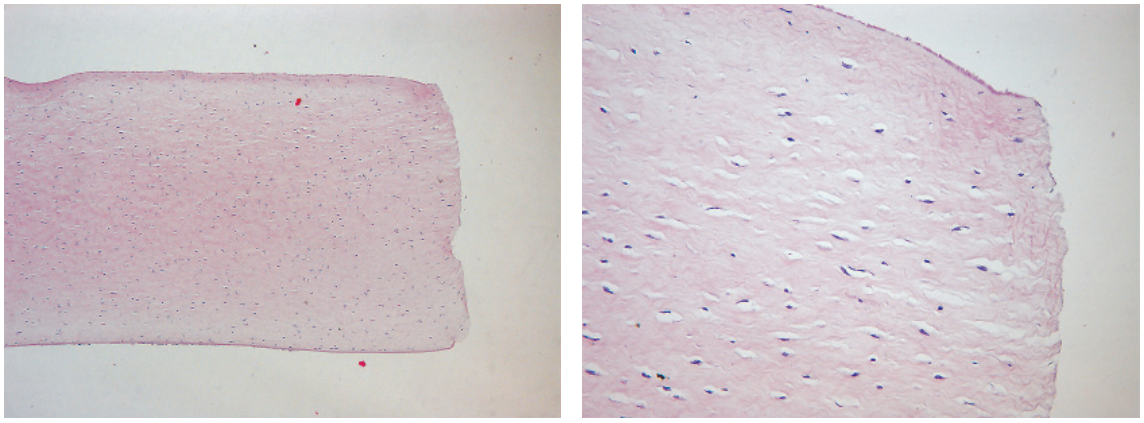
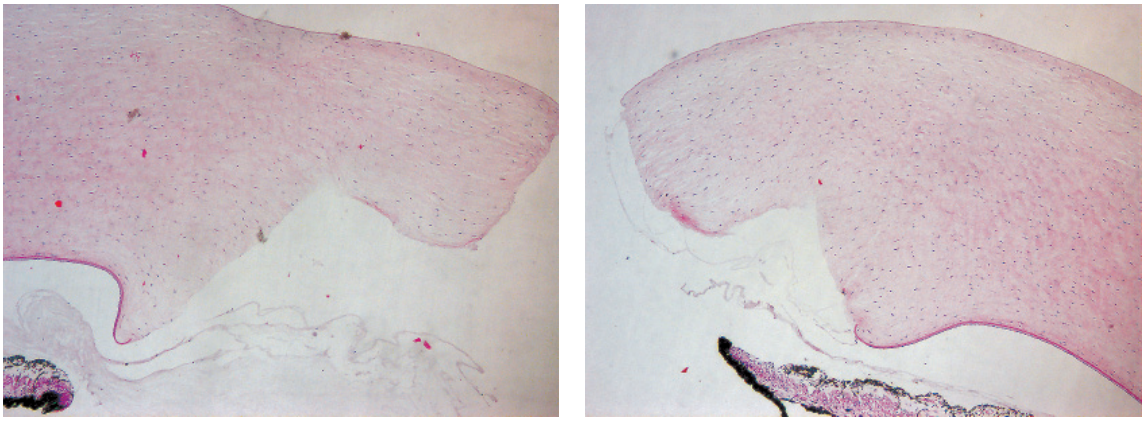


Рис. 5. Донорский глаз после выкраивания диска роговицы со ступенчатым срезом при помощи механического поршневого трепана. Объяснение в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А, Б – х50, В, Г – х200, Д – х400



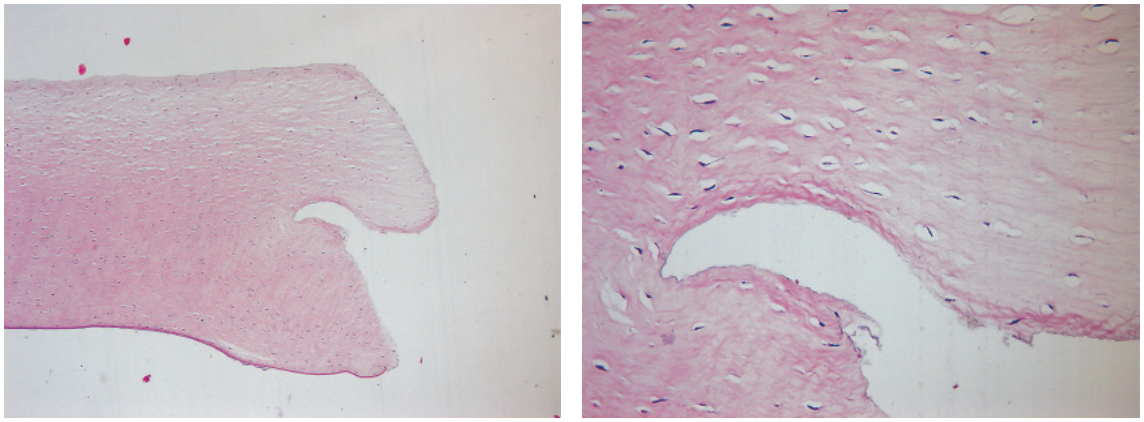
а б

Рис. 6. Гистологический препарат роговицы свиного глаза после Fs-трепанации. Описание в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А– х50, Б– х200



а б

Рис. 7. Гистологический препарат склеро-роговичных структур свиного глаза после Fs-трепанации. Описание в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А-Б– х50



а б

Рис. 8. Гистологический препарат роговицы свиного глаза после Fs-трепанации. Описание в тексте. Окраска гематоксилин – эозин, Ув. А – х50,Б– х200

Список литературы

1. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: материалы всерос. науч.-практич. конф. / З.И. Мороз, Х.П. Тахчиди, Ю.Ю. Калинников, Е.В. Ковшун, С.А. Борзенок. – М., 2004. – С. 280–287.

2. Копаев С.Ю., Копаева В.Г. Вакуумные трепаны «Barron» для сквозной кератопластики // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: материалы всерос. науч.-практич. конф, – М., 2004. – С. 216–219.

3. Rabinowitz Y. IEK: biggest advance in 30 years // EuroTimes. – 2009. –Vol. 14, №1. – P. 19.

4. Daya S. Femtosecond keratoplasty procedures show efficacy comparable to PK // EuroTimes. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 9.

5. Balestrazzi E., Mosca L. Femtosecond laser enhances safety and efficacy of keratoplasty procedures // EuroTimes. – 2009. – Vol. 14, №7/8. – P. 18.

6. Guttman C. Femtosecond laser-enabled technigues address limitations in transplant surgery // EuroTimes. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 6.

7. Guttman C. Update on features, performance and applications of femtosecond lasers // EuroTimes. – 2008. – Vol. 13, №9. – P. 15.

8. Schuyler D. Conductive keratoplasty appears stable at three years // EuroTimes. – 2007. – Vol. 12, №7. – P. 14.

References

1. Moroz Z.I., Tahchidi H.P., Kalinnikov Ju.Ju., Kovshun E.V., Borzenok S.A. *Novye tehnologii v lechenii zabolevanij rogovicy: materialy vseros nauch.-praktich. konf.* (New technologies in corneal disease treatment: materials to Russian National Research & Practice Conference), Moscow, 2004, pp. 280–287.

2. Kopaev S.Ju., Kopaeva V.G. *Vakuumnye trepany «Barron» dlja skvoznoj keratoplastiki (Vacuum trepans «Barron» for penetrating keratoplasty (PK). Novye tehnologii v lechenii zabolevanij rogovicy: materialy vseros. nauch.-praktich. konf. (New technologies in corneal disease treatment: materials to Russian National Research & Practice Conference*), Moscow, 2004, pp. 216–219.

3. Rabinowitz Y. *IEK: biggest advance in 30 years* / *EuroTimes*, 2009, Vol. 14, no 1, pp. 19.

4. Daya S. Femtosecond keratoplasty procedures show efficacy comparable to PK. *EuroTimes*, 2009, Vol. 14, no 4, pp. 9.

5. Balestrazzi E., Mosca L. *Femtosecond laser enhances safety and efficacy of keratoplasty procedures. EuroTimes*, 2009, Vol. 14, no 7/8, pp. 18.

6. Guttman C. *Femtosecond laser-enabled technigues address limitations in transplant surgery*. *EuroTimes*, 2009, Vol. 14, no 4, pp. 6.

7. Guttman C. *Update on features, performance and applications of femtosecond lasers. EuroTimes*, 2008, Vol. 13, no 9, pp. 15.

8. Schuyler D. *Conductive keratoplasty appears stable at three years*. *EuroTimes*, 2007, Vol. 12, no 7, pp. 14.

Рецензенты:

Гаврилова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера, г. Пермь;

Самойлов А.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Казанского ГМУ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 23.02.2012.

УДК 616.411-001-089.168.1:616-005.1-08:616.155.2 (045)

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОВРЕЖДЕННОЙ СЕЛЕЗЕНКЕ

Масляков В.В., Громов М.С., Ермилов П.В.

НГОУ ВПО «Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ», e-mail: maslyakov@inbox.ru

Проведено изучение изменений агрегационной активности тромбоцитов и их рецепторного аппарата в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с травматическими повреждениями селезенки в зависимости от характера выполненной операции и объема кровопотери. Установлено, что характер выбранной операции не влияет на изменения агрегационной активности тромбоцитов. Изменения этих показателей зависят от степени кровопотери. Так, у пациентов с легкой степенью кровопотери на третьи послеоперационные сутки отмечается увеличение максимальной степени агрегации тромбоцитов, максимальной скорости агрегации тромбоцитов и максимального размера тромбоцитарных агрегатов, которые полностью восстанавливались к седьмым послеоперационным суткам. У пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, сопровождаемой кровопотерей средней степени кровопотери, регистрировалось повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток. Частичное восстановление этих показателей отмечено на седьмые послеоперационные сутки, а полное восстановление на десятые послеоперационные сутки. При кровопотере тяжелой степени отмечается значительное повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток. На третьи послеоперационные сутки отмечается усиление агрегационных свойств тромбоцитов, снижение которых происходило на седьмые послеоперационные сутки, а частичное восстановление на десятые. В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, независимо от выполненной операции, отмечается активация участков, несущих участки b-D-галактозы, N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты.

Ключевые слова: травма селезенки, агрегация тромбоцитов

FEATURES OF THE LINK OF SYSTEM OF THE HEMOSTASIS IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD AFTER OPERATIONS ON THE DAMAGED SPLEEN

Maslyakov V.V., Gromov M.S., Yermilov P.V.

The Saratov branch of the Samara medical institute «REAVIZ», Saratov, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Studying of changes aggregation activity of thrombocytes and them the device in the nearest postoperative period at patients with traumatic damages of a spleen depending on character of the executed operation and volume blood losses is spent. It is established that character of the chosen operation doesn't influence changes aggregation activity of thrombocytes. Changes of these indicators depend on degree blood losses. So, at patients with easy degree blood losses for the third postoperative days the increase in the maximum degree of aggregation of thrombocytes is marked, the maximum speed of aggregation of thrombocytes and the maximum size thrombocytes units which were completely restored by seventh postoperative days. At the patients operated on the damaged spleen, accompanied blood losses average degree blood losses, increase aggregation activity of thrombocytes, since first postoperative days was registered. Partial restoration of these indicators isn'ted for the seventh postoperative days, and a complete recovery for the tenth postoperative days. At blood losses heavy degree substantial increase aggregation activity of thrombocytes, since first postoperative days is marked. For the third postoperative days strengthening aggregation properties of thrombocytes which decrease occurred for the seventh postoperative days, and partial restoration on the tenth is marked. In the nearest postoperative period at the patients operated on the damaged spleen, it is not dependent on the executed operation activation of sites bearing sites b-D-galaktozy and a N-glycosamine and N-atsetil-nejraminovoj acids is marked.

Keywords: a spleen trauma, aggregation of thrombocytes

Повреждения селезенки при травме занимают одно из ведущих мест в абдоминальной хирургии. Разрывы этого органа встречаются у 20–25 % пострадавших с травмой живота [1, 5]. В структуре травмы преобладают закрытые повреждения – 47–92 % [1, 6]; при этом частота травм при открытых повреждениях достигает 20 % [3], летальность составляет 40,9 % [1, 3]. Среди основных причин, приводящих к смертельному исходу, выделяют наличие множественных и сочетанных повреждений. Так, при изолированных повреждениях летальность составляет 4,3 %, а при сочетанных и множественных – 40,9 % [1]. Строение селезенки, хрупкость ее паренхимы обусловливают значительное кровотечение даже при небольших повреждениях капсулы и делают невозможным достижение надежного гемостаза, вследствие чего хирургическое лечение поврежденного органа в большинстве случаев заканчивается удалением ее [3]. Вместе с тем вопрос о сохранении селезенки активно обсуждается в литературе [3, 5]. Доказано, что селезенке принадлежит ряд важных функций, основные из которых – участие в кроветворении и иммунном статусе организма [5]. Известно,

что селезенке принадлежит важная роль и в системе гемостаза. Так, в условиях эксперимента на животных установлены более низкое количество тромбоцитов и более высокая коагуляционная активность крови в селезеночной вене по сравнению с периферическим кровотоком, что свидетельствует о том, что в селезенке в физиологических условиях происходит разрушение тромбоцитов [3, 5]. После спленэктомии наблюдаются существенные изменения в основных звеньях гемостаза [1, 3]. В частности, происходит изменение основных показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: отмечается увеличение всех показателей агрегатограммы, что свидетельствует об их повышенной агрегационной активности за счет увеличения гликопротеиновых рецепторов, несущих N-ацетил-D-глюкозамины, и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты [3]. В то же время влияние выбранной операции при травме селезенке на изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза остается малоизученным.

Цель исследования: изучение изменений тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с травмой селезенки в ближайшем послеоперационном периоде и их влияние на развитие послеоперационных осложнений.

Материалы и методы исследования

Для решения цели и задач исследования нами проведено изучение течения ближайшего послеоперационного периода и изменение агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от объема кровопотери и вида выполненной операции у 137 пациентов, перенесших операции на селезенке в связи с ее повреждением.

Все пациенты имели изолированные повреждения селезенки. Из общего количества пациентов, 57 пациентам была выполнена спленэктомия, 30 больных органосохраняющие операции (ОСО) с использованием лазерной техники, а 50 обследованным спленэктомия с аутолиентрансплантацией путем пересадки кусочков селезенки размером 1,5 см^2 в ткань большого сальника. Для проведения ОСО на селезенке использовались отечественные хирургические установки на основе CO_2-лазера: «Скальпель-1», «Ромашка-1» мощностью от 25 до 60 Вт. С 1989 г. для этих же целей применялась установка «Радуга» на аллюмо-итриевом гранате с неодимом (АИГ) с длиной волны 1,06 мкм по ранее разработанной методике [4]. Группу сравнения составили 20 относительно здоровых добровольцев того же возраста и пола. Характер выполненных операций и их количество представлены в таблице.

Из общего числа пострадавших с изолированными травмами геморрагический шок различной степени тяжести зарегистрирован у 86 (62,7%) больных. Из них геморрагический шок I степени у 57 (66,2%); II степени – 25 (29%) пациентов, а шок III степени у 4 (4,6%) пострадавших.

По объему внутрибрюшной кровопотери больные распределились следующим образом: в 47 наблюдениях (34,3%) она не превышала 500 мл, в 57 (41,6%) объем ее составил 1000–1500 мл, и в 33 (24%) случаях превышал 1500 мл.

Микроциркуляторное звено системы гемостаза оценивалось по функциональной активности тромбоцитов.

Принцип метода заключается в регистрации оптической плотности (светопропускания) обогащенной тромбоцитами плазмы. Измерения проводятся в условиях перемешивания клеток до, и после добавления веществ – индукторов агрегации. Изменение оптических свойств исследуемой плазмы крови в процессе агрегации тромбоцитов происходит за счет рассеивающей поверхности клеток в результате их склеивания друг с другом.

По мере агрегации тромбоцитов интенсивность света, прошедшего через суспензию клеток, увеличивается.

Характер агрегационной кривой зависит от концентрации тромбоцитов в плазме, скорости перемешивания плазмы и концентрации добавляемого индуктора агрегации.

Нами определялась агрегация тромбоцитов методом, предложенным в 1989 году З.А. Габбасовым и соавт. [2], разработанным в КНЦ АМН РФ, при помощи лазерного анализатора агрегации «Биола 230», сопряженного через интерфейс с IBM-совместимым компьютером. Метод основан на создании потока тромбоцитов через оптический канал прибора и статистическом анализе флуктуации светопропускания, вызванных случайными изменениями числа частиц в канале. Относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему радиусу и размеру микроагрегатов и использовалась нами для исследования кинетики агрегации. Данный метод изучения агрегации тромбоцитов достаточно физиологичен, так как тромбоциты находятся в естественной среде обитания – плазме крови, в которой сохраняются основные компоненты системы гемостаза, оказывающие в условиях целостного организма влияние на процесс агрегации тромбоцитов.

Функциональную активность кровяных пластинок определяли в богатой тромбоцитами плазме и суспензии отмытых тромбоцитов. Богатую тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования стабилизированной крови.

Нулевым образцом являлся образец плазмы бедный тромбоцитами, который получали путем центрифугирования богатой тромбоцитами плазмы в течение 15 мин при скорости вращения центрифуги 3000 об/мин. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовался АДФ фирмы «Биохиммак» в конечной концентрации 2,5 мкМ.

Процесс агрегации тромбоцитов регистрировался в виде кривой, отображаемой на экране компьютера, сопряженного через интерфейс с агрегометром. Индукторами агрегации отмытых тромбоцитов были растительные лектины: конканавалин А (Con A), лектин зародышей пшеницы (WGA) и фитогемагглютинин Р-РНА-Р (фирма «Лектинотест», Украина). При исследовании агрегации к 300 мкл отмытых тромбоцитов после минутного термостатирования при 37 °С добавляли Con A, WGA и РНА-Р по 10 мкл в концентрации 32 мкг/мл.

Полученные в исследованиях данные подвергались статистической обработке на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0.473.0». Значимость различий двух совокупностей

оценивали с использованием критериев Стьюдента-Фишера, χ^2, Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с изолированными травмами селезенки в зависимости от выполненной операции и объема кровопотери показали, что на изменения этих показателей в ближайшем послеоперационном периоде оказывало влияние не характер выполненной операции, а объем кровопотери. Так, у пациентов с легкой степенью кровопотери на третьи послеоперационные сутки отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение некоторых показателей агрегации тромбоцитов. Отмечается увеличение максимальной степени агрегации тромбоцитов, максимальной скорости агрегации тромбоцитов и максимального размера тромбоцитарных агрегатов. Эти показатели повысились в 0,5 раза по сравнению с данными группы сравнения, которые полностью восстанавливались к седьмым послеоперационным суткам. У пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, сопровождаемой кровопотерей средней степени, регистрировалось повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток, которая продолжала увеличиваться на третьи послеоперационные сутки. Частичное восстановление этих показателей отмечено на седьмые послеоперационные сутки, когда зарегистрировано восстановление таких показателей, как максимальная степень агрегации тромбоцитов, максимальной скорости агрегации тромбоцитов и время достижения максимальная скорость агрегации. Все эти показатели соответствовали данным полученным в группе сравнения.

В то же время остальные показатели агрегатограммы оставались повышенными, однако, они уменьшались по сравнению с седьмыми послеоперационными сутками. Полное восстановление происходило на десятые послеоперационные сутки, а при кровопотере тяжелой степени отмечалось значительное повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток. На третьи послеоперационные сутки отмечается усиление агрегационных свойств тромбоцитов, снижение которых происходило на седьмые послеоперационные сутки, а частичное восстановление на десятые. Вместе с тем полного восстановления агрегационных свойств тромбоцитов не отмечено и к десятым суткам. Отсюда следует, что пациентов с легкой степенью кровопотери можно отнести к тромбонеопасным. Больные со средней степенью кровопотери являются тромбоопасными на 1-3 послеоперационные сутки, а при кровопотери тяжелой степени тромбоэмболические осложнения могут возникнуть вплоть до 10 послеоперационных суток. С целью изучения влияния объема малой кровопотери при травме селезенке на изменения гликопротеиновых мембран тромбоцитов нами изучены эти показатели у 47 пациентов после различных операций на поврежденной селезенке в ближайшем послеоперационном периоде с легкой степенью кровопотери на первые, третьи, пятые, седьмые и десятые послеоперационные сутки. Из них спленэктомия была выполнена 20 пациентам, 12 больным проведены ОСО, а 17 пациентам спленэктомия была дополнена аутолиентрансплантацией. Группу сравнения составили 45 относительно здоровых лиц того же возраста.

В результате изучения функциональной активности гликопротеиновых мембран тромбоцитов, индуцированных PHA-P в дозе 32 мкг/мл, полученных в этой группе в зависимости от выполненной операции на селезенке в первые послеоперационные сутки, установлено, что характер выполненной операции не оказывает существенного влияния на изменения гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов. В то же время на эти показатели влияет объем кровопотери. При этом активация тромбоцитов происходит за счет участков рецепторов, несущие участки b-D-галактозы и N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты, вместе с тем, не происходит активации участков, несущих маннозу. Так, при кровопотери легкой степени зарегистрировано увеличение агрегационной активности за счет изменения участков гликопротеиновых рецепторов, несущих b-D-галактозу, на третьи послеоперационные сутки. Восстановление этих показателей происходит на седьмые послеоперационные сутки. При кровопотере средней степени, независимо от выполненной операции, отмечается увеличение агрегационной активности тромбоцитов за счет гликопротеиных рецепторов, несущих участки b-D-галактозы, и частично за счет участков рецепторов содержащих N-ацетил-D-глюкозамин и N-ацетил-нейраминовую (сиаловой) кислоту в гликопротеиновых рецепторах мембран тромбоцитов, которые увеличивались на третьи послеоперационные сутки. На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных на поврежденной селезенке с кровопотерей

средней степени, отмечается восстановление показателей рецепторов, несущих участки N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты, так как все показатели соответствовали данным, полученным в группе сравнения. Отмечается уменьшение показателей, характеризующих гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов за счет b-D-галактозы. Полное восстановление всех показателей у пациентов этой группы зарегистрировано к десятым послеоперационным суткам, когда все показатели соответствовали данным, полученным в группе сравнения. Тяжелая степень кровопотери приводит к значительному увеличению всех показателей агрегатограммы, из этого можно сделать заключение, что происходит увеличение гликопротеиных рецепторов, несущих участки b-D-галактозы и N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты в гликопротеиновых рецепторах мембран тромбоцитов, которые продолжают увеличиваться на третьи послеоперационные сутки. На седьмые послеоперационные сутки отмечалось восстановление таких показателей функциональной активности гликопротетеновых мембран тромбоцитов, индуцированных WGA, как максимальная степень агрегации тромбоцитов и время достижения максимальной скорости агрегации, остальные показатели снижались, но оставались повышенными по сравнению с данными, полученным в группе сравнения. Отсюда следует, что происходит частичное восстановление этих показателей. На десятые послеоперационные сутки зарегистрировано полное восстановление участков рецепторов, содержащих N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты в гликопротеиновых рецепторах мембран тромбоцитов, так как полученные результаты агрегации тромбоцитов, индуцированных WGA, соответствовали данным группы сравнения. При анализе показателей агрегатограммы активности гликопротетеновых мембран тромбоцитов, индуцированных PHA-P, отмечается частичное восстановление этих показателей, так как восстанавливались такие показатели, как максимальная степень агрегации тромбоцитов и временя достижения максимальной скорости агрегации, остальные показатели снижались, но оставались повышенными по сравнению с данными, полученными в группе сравнения.

Умеренно выраженные изменения агрегационной активности тромбоцитов, несомненно, влияли на течение ближайшего послеоперационного периода у оперированных пациентов, так в этой группе отмечено развитие осложнений у 4 (8,3%) пациентов. Необходимо отметить, что в ближайшем послеоперационном периоде у большинства пациентов отмечалось развитие гипертермической реакции, причину которой установить не удалось. Появление этой реакции было отмечено на третьи послеоперационные сутки, температура тела нормализировалась к седьмым суткам без какого-либо специфического лечения. Летальность в этой группе пациентов была минимальна: умерло 2 (4,6%) пожилых пациента после спленэктомии в первые послеоперационные сутки. Причиной смерти у них была острая сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная острой кровопотерей. При кровопотере средней степени, более выраженные изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза приводили к возникновению в ближайшем послеоперационном периоде большего количества осложнений. Так, развитие послеоперационных осложнений отмечено у 15 (27,7%) пациентов. При этом развившиеся осложнения в основном носили гнойно-септический характер. Кроме того, в этой группе пациентов отмечено развитие гипертермической реакции у 47 (87,0%) пациентов, причину которой в большинстве наблюдений установить не удалось. Температура нормализировалась самостоятельно на пятые – седьмые послеоперационные сутки. Следует отметить, что развитие гипертермической реакции не зависело от характера выполненной операции. Это осложнение одинаково часто отмечалось как в группе пациентов после спленэктомии, так и в группе больных, которым спленэктомия была дополнена аутолиентрансплантаций. Кроме того, у 3 пациентов этой группы отмечено развитие тромбоэмболических осложнений – тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Следует отметить, что эти осложнения развились в группе пациентов после спленэктомии на 5 послеоперационные сутки. В ближайшем послеоперационном периоде умерло 8 (14,8%) пациентов. Основной причиной летального исхода у пациентов этой группы явился геморрагический шок, который был у 7 пациентов. В одном наблюдении причиной смерти явилось развитие гнойно-септического осложнения – абсцесса брюшной полости, который не был во время диагностирован, из-за чего произошло самопроизвольное вскрытие с развитием перитонита, релапаротомии и смерти на семнадцатые послеоперационные сутки. В группе пациентов с тяжелой кровопотерей отмечено развитие наибольшего количества послеоперационных осложнений, которые зарегистрированы у 16 (48,4%) пациентов. При

этом основным осложнением в ближайшем послеоперационном периоде была пневмония, развитие которой зарегистрировано у 12 (36,3 %) пациентов. Следует отметить, что в большинстве наблюдений это осложнение развилось на фоне применения специфической антибактериальной терапии. Другим, наиболее часто встречаемым осложнением, в этой группе пациентов отмечено нагноение послеоперационной раны, которое встретилось в 2 (6,0 %) наблюдениях. Среди пациентов этой группы в ближайшем послеоперационном периоде умерло 9 (27,2 %) человек. Основной причиной летальных исходов у пациентов этой группы явился геморрагический шок, который послужил причиной смерти 8 (24,2 %) пациентов. От гнойно-септических осложнений в данной группе умер один больной, причиной смерти стала пневмония.

Выводы

1. На изменения агрегационной активности тромбоцитов и их рецепторный аппарат в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, оказывают влияние такие факторы, как объем кровопотери. При этом характер выполненной операции не оказывает влияния на тромбоцитарное звено системы гемостаза.

2. У пациентов с легкой степенью кровопотери на третьи послеоперационные сутки отмечается увеличение максимальной степени агрегации тромбоцитов, максимальной скорости агрегации тромбоцитов и максимального размера тромбоцитарных агрегатов, которые полностью восстанавливались к седьмым послеоперационным суткам. У пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, сопровождаемой кровопотерей средней степени кровопотери, регистрировалось повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток. Частичное восстановление этих показателей отмечено на седьмые послеоперационные сутки, а полное восстановление на десятые послеоперационные сутки. При кровопотере тяжелой степени отмечается значительное повышение агрегационной активности тромбоцитов, начиная с первых послеоперационных суток. На третьи послеоперационные сутки отмечается усиление агрегационных свойств тромбоцитов, снижение которых происходило на седьмые послеоперационные сутки, а частичное восстановление на десятые.

3. В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на поврежденной селезенке, независимо от выполненной операции, отмечается активация участков, несущих участки b-D-галактозы и N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты.

Список литературы

1. Барсуков В.Г. Реологические свойства крови в ближайшем послеоперационном периоде при травме селезенки: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Саратов, 2009.

2. Габбасов З.А., Попов Б.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.

3. Масляков В.В., Киричук В.Ф., Васильев А.Н. Агрегационная активность тромбоцитов и их рецепторный аппарат в отдаленном послеоперационном периоде после различных операций на поврежденной селезенке // Вест. хир. – 2009. – №4. – С. 49–52.

4. Чалык Ю.В. Высоко- и низкоинтенсивные лазеры в хирургии паренхиматозных органов живота: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Саратов, 1993.

5. Шапкин Ю.Г., Киричук В.Ф., Масляков В.В. Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у больных, оперированных на травмированной селезенке // Анналы хирургии. – 2005. – №4. – С. 50–53.

References

1. Barsykov V.G. *Reologicheskie svoystva krovi v blizhem posleoperatsionnom periode pri travme selezenki.* Avtoref. dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2009.

2. Gabbasov Z.A., Popov B.G., Gavrilov I.YU. *Novyy vysokochustvitelnyy metod analiza agregathii trombothitov. Laboratornoe delo* 1989. no. 10. pp. 15–18.

3. Maslyakov V.V., Kirichuk V.F., Vasilev A.N. *Agregathionnaya aktivnost trombothov i ikh retheptornyy apparat v otdalennom posleoperathionnom periode posle razlichnykh operatsiy na povrezhdennoy selezenke.* Vest. khir. 2009. no. 4. pp. 49–52.

4. Chalyk Yu. V. *Vysoko- i nizkointensivnye lazery v khirirgii parenkhimatoznykh organov zhivota.* Avtoref. dis. … dok. med. nauk. Saratov, 1993.

5. Shapkin Yu. G., Kirichuk V.F., Maslyakov V.V. *Izmeneniya trombothitarnogo zvena gemostaza u boznykh, operirovannykh na travmirovannoy selezenke. Annaly khirurgii.* 2005. no. 4. pp. 50–53.

Рецензенты:

Александров Д.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета, г. Саратов;

Гермашев А.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Саратовского государственного социально-экономического университета, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 12.03.2012.

УДК 616.12 – 008.331.1:616 – 056.52

ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА, ИМЕВШИХ В 18 ЛЕТ ВЫСОКОЕ НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ИЗБЫТОЧНУЮ МАССУ ТЕЛА ИЛИ ИХ СОЧЕТАНИЕ НА ФОНЕ РЕГУЛЯРНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Медведев И.Н., Савченко А.П.

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

В исследование включено 95 человек 18-летнего возраста с высоким нормальным артериальным давлением и/или избыточной массой тела, риск 1–2. Всем обследованным назначались регулярные дозированные физические тренировки согласно разработанной авторами схеме. Применение индивидуально подобранных физических нагрузок у наблюдаемых с высоким нормальным артериальным давлением и/или избыточной массой тела нормализует у них реактивность сердечно-сосудистой системы, массу тела, уровень артериального давления и перекисное окисление липидов. Применение рациональных физических нагрузок в течение 12 мес. полностью оптимизирует повышенную внутрисосудистую активность тромбоцитов, закрепляя достигнутый результат при продолжении тренировок.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, избыточная масса тела, физические нагрузки, внутрисосудистая активность тромбоцитов, юношеский возраст

PLATELET ACTIVITY OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR IN ADOLESCENCE, WITH 18 YEARS HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE, EXCESSIVE WEIGHT, OR THEIR COMBINATION ON THE BACKGROUND OF REGULAR PHYSICAL ACTIVITY

Medvedev I.N., Savchenko A.P.

Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

In the study included 95 persons below the age of 18 with high normal blood pressure and/or excess weight risk 1–2. All survey were regular graduated physical training under the sponsored scheme. Use personalized physical activity have observed with high normal blood pressure and/or excessive weight normalizes the reactivity of the cardiovascular system, blood pressure, lipid peroxidation, the mass of the body. Good physical activity for 12 months. fully optimizes increased vnutrisosudistuû activity of platelets, consolidating the result in continuing training.

Keywords: high normal blood pressure, excessive body weight, physical activity, disseminated intravascular activity platelets, adolescence

Несмотря на успехи современной медицинской науки в развитых странах, распространенность метаболического синдрома (МС) и его основных элементов – артериальной гипертонии (АГ) и абдоминального ожирения (АО) имеют тенденцию к повышению, манефестируя уже в достаточно молодом возрасте и отрицательно влияя на трудоспособность работающего населения [7]. К числу ранних предикторов этих заболеваний относятся высокое нормальное артериальное давление (ВНАД), избыточная масса тела (ИзМТ) и их сочетание. Многочисленные исследования позволили доказать, что АГ, АО и МС вызывают активацию тромбоцитов, являющуюся основой для развития в последующем внутрисосудистого тромбообразования [2, 7]. Вместе с тем несмотря на высокую научную и практическую значимость проблемы формирования тромбоцитопатии у лиц юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ, угрожаемых по возникновению АГ, АО или МС, внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) и подходы к ее коррекции определены весьма недостаточно. В предшествующих исследованиях по коррекции проявлений тромбоцитопатии при артериальной гипертонии и различной выраженности излишней массы тела показана достаточно высокая эффективность применения регулярных статических и динамических физических нагрузок [5, 7]. Вместе с тем остается недостаточно оценена возможность с их помощью функциональной активности тромбоцитов у лиц юношеского возраста с ВНАД и ИзМТ и их сочетанием.

Учитывая данные пробелы в системе научных знаний, была поставлена цель настоящего исследования: определить влияние дозированных физических нагрузок на выраженность ВАТ у лиц юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 95 человек 18-летнего возраста с ВНАД и/или ИзМТ (34 человека с ВНАД, 34 человека с ИзМТ и 27 человек с сочетанием

ВНАД и ИзМТ), риск 1–2 (критерии ДАГ 3 (2008)). У включенных в исследование лиц отмечалась наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым и обменным заболеваниям, в том числе к АГ, АО, МС и в ряде случаев курение. Группу контроля составили 147 здоровых людей юношеского возраста, не имеющих вредных привычек и наследственной отягощенности, регулярно тренирующихся физически в рамках общей физической подготовки. У всех наблюдаемых определяли ряд антропометрических показателей: массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с расчетом ОТ/ОБ. У всех наблюдаемых лиц оценивали величину функциональной реактивности (ПФР) сердечно-сосудистой системы (ССС) [4]. По величине ее приращения на фоне психоэмоцианальной нагрузки оценивали тип реактивности ССС: при значении ПФР более чем 20 усл. ед. реактивность считалась гиперфункциональной, при величине ПФР менее 10 усл. ед. реакцию на нагрузку оценивали как гипофункциональную, при значениях ПФР от 10 до 20 усл. ед. тип функциональной реактивности считался нормальным. У обследуемых регистрировали интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) -активных продуктов набором «Агат-Мед», величину антиокислительного потенциала жидкой части крови [1], активность внутритромбоцитарного ПОЛ по концентрации базального малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [3]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа [8] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Всем взятым под наблюдение лицам юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ рекомендовались регулярные посильные физические тренировки, включающие утреннюю гигиеническую гимнастику, лечебно-профилактическую гимнастику и дробные занятия физическими упражнениями на протяжении дня [6]. Производилась исходная оценка учитываемых показателей и их динамики через 1 (19 лет), 2 (20 лет) и 4 (22 года) года регулярных физических нагрузок, а также еще через 3 года (25 лет) при их уже нерегулярном выполнении. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У наблюдаемых лиц с ВНАД в исходном состоянии систолическое артериальное давление равнялось 138,4 ± 2,16 мм рт. ст., диастолическое – 88,9 ± 2,01 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 88,4 ± 2,69 уд. в 1 мин. Приращение ПФР на нагрузке составило 30,1 ± 2,60 усл. ед., что расценивалось как проявление гиперфункции ССС. У включенных в исследование с ИзМТ до проведения пробы с психоэмоциональной нагрузкой систолическое и диастолическое АД составляли 128,6 ± 2,20 и 84,2 ± 1,54 мм рт. ст. соответственно. При этом приращение ПФР на нагрузке составляло 31,7 ± 1,49 усл. ед., что свидетельствовало о чрезмерно высокой функциональной активности сердечно-сосудистой системы данного контингента обследованных. При включении в исследование у лиц с ВНАД и ИзМТ систолическое артериальное давление достигало 137,6 ± 1,84 мм рт. ст., диастолическое – 89,0 ± 1,96 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90,1 ± 2,12 уд. в 1 мин. Приращение ПФР на нагрузке было 40,7 ± 1,46 усл. ед., что указывало на наличие у обследованных выраженной гиперфункции ССС.

Через 12 месяцев коррекции у включенных в исследование лиц с ВНАД систолическое артериальное давление стабильно снижалось до 130,2 ± 2,74 мм рт. ст., диастолическое – до 85,2 ± 1,25 мм рт. ст., частота сердечных сокращений уменьшилась до 84,0 ± 1,93 уд. в 1 мин. При выполнении нагрузки отмечено уменьшение приращения значений ПФР до 11,5 ± 2,24 усл. ед., что свидетельствовало о стабильном устранении гиперфункции ССС, повышении ее толерантности к психоэмоциональной нагрузке и экономизации сердечной деятельности. Регулярные тренировки у наблюдаемых лиц с ИзМТ привели к 19 годам к стабильной нормализации функциональной реактивности ССС, что обусловливалось нормальной величиной приращения ПФР ССС (17,2 ± 1,91 усл. ед.). В результате 12 месяцев коррекции у лиц с ВНАД и ИзМТ систолическое артериальное давление понизилось до 131,3 ± 1,92 мм рт. ст., диастолическое – до 84,6 ± 2,07 мм рт. ст., частота сердечных сокращений до 82,0 ± 1,38 уд. в 1 мин. При выполнении нагрузки отмечено снижение приращения значений ПФР на 20,1 ± 1,16 усл. ед., что указывало на устранение выраженной гиперфункции ССС. При этом полной стабильной нормализации реактивности у них ССС удалось добиться только лишь через 2 года тренировок (величина приращения ПФР достигла 16,4 ± 2,07 усл. ед.), сохраняющейся до конца наблюдения.

У включенных в исследование лиц с ИзМТ масса тела составляла 84,1 ± 0,17 кг, ИМТ 29,5 ± 0,15 кг/м^2 при ОТ/ОБ 1,05 ± 0,015 соответственно. Через 1 год регулярных дозированных физических тренировок у них масса тела стабильно снижалась до 71,2 ± 0,17 кг, при уменьшении ИМТ до 24,9 ± 0,11 кг/м^2 и ОТ/ОБ до 0,96 ± 0,09. В исходном состоянии у лиц с ВНАД и ИзМТ масса тела в среднем составляла 82,9 ± 0,15кг, ИМТ 29,8 ± 0,11 кг/м^2 при соотношении ОТ/ОБ 1,06 ± 0,006. При этом у имевших в 18 лет ВНАД и ИзМТ, эти показатели через год тренировок стабильно снижались до 72,4 ± 0,11 кг, 26,0 ± 0,06 кг/м^2 и 0,85 ± 0,006 соответственно.

У наблюдаемых лиц с ВНАД в исходе отмечено достоверное повышение ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в их плазме составила 3,46 ± 0,16 мкмоль/л, в контроле – 3,21 ± 0,81 мкмоль/л ($p < 0,05$). Уровень МДА в тромбоцитах у них также оказался повышен (0,64 ± 0,25 нмоль/10^9 тр), в контроле – 0,49 ± 0,16 нмоль/10^9 тр ($p < 0,01$). Активация свободно-радикального окисления у них стала возможной в связи с ослаблением антиокислительной активности их организма до 32,2 ± 0,20 % против 38,8 ± 0,22 % в контроле ($p < 0,01$). В группе лиц с ИзМТ в исходе концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составляла 3,38 ± 0,12 мкмоль/л при уровне МДА в тромбоцитах 0,60 ± 0,17 нмоль/10^9 тр. и уровне антиокислительной активности их организма 34,0 ± 0,15 %. У лиц, имевших сочетание ВНАД и ИзМТ, отмечено достоверное более выраженное повышение ТБК-активных продуктов в плазме (3,61 ± 0,19 мкмоль/л) и концентрации МДА в тромбоцитах (0,69 ± 0,09 нмоль/10^9 тр.) на фоне более значимого ослабления антиокислительной активности их организма (30,6 ± 0,12 %).

Назначение лицам с ВНАД рационально дозированных физических нагрузок через год тренировок стабильно нормализовало ПОЛ плазмы (3,23 ± 0,15 мкмоль/л) с усилением ее антиоксидантной активности 36,9 ± 0,16 %. На фоне регулярных тренировок у наблюдаемых достигнуто снижение активности ПОЛ в тромбоцитах – базальный МДА в них составил 0,50 ± 0,17 нмоль/10^9 тр. В группе лиц с ИзМТ физические нагрузки через год тренировок нормализовали ПОЛ плазмы (3,24 ± 0,12 мкмоль/л) в результате стабильного усиления ее антиоксидантной активности (38,2 ± 0,09 %) до конца наблюдения. Это сочеталось со снижением интенсивности ПОЛ в их тромбоцитах (0,50 ± 0,21 нмоль/10^9 тр.). В группе лиц с ВНАД и ИзМТ также уже в результате года регулярных физических тренировок достигнута стабильная нормализация ПОЛ плазмы и тромбоцитов: ТБК-активных продуктов плазмы 3,32 ± 0,10 мкмоль/л, антиоксидантной активности плазмы 37,8 ± 0,17 %, МДА тромбоцитов 0,50 ± 0,12 нмоль/10^9 тр.

Содержание тромбоцитов в крови у лиц, составивших все три группы наблюдаемых, до и на фоне физических нагрузок было в пределах нормы.

Уровень дискоцитов в крови у 18-летних лиц с ВНАД до начала физических нагрузок составил 79,2 ± 0,16 %, достоверно возростая к 19 годам до 84,7 ± 0,16 % и сохраняясь неизменным при продолжении тренировок (в 22 года – 84,9 ± 0,07 %). Прекращение регулярного выполнения утренней гимнастики, лечебно-профилактической гимнастики и дробных занятий физическими упражнениями в течение дня не влияло на данный показатель у обследованных 25-летнего возраста (84,6 ± 0,07 %). Количество диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов в их кровотоке снижалось к 19 годам, также оставаясь стабильным на протяжении регулярных тренировок и после перехода к нерегулярным занятиям до конечного учитываемого возраста. Вследствие этого исходно повышенная сумма активных форм тромбоцитов уже через год регулярных занятий оптимизировалась, не претерпевая в последующем достоверных изменений, и составляла в 22 года 15,4 ± 0,17 %. Прекращение регулярных физических нагрузок с переходом на нерегулярные тренировки сохраняло в течение последующих 3 лет величину суммы активных форм тромбоцитов на уровне, аналогичном для юношеского возраста (25 лет – 15,4 ± 0,17 с). В кровотоке лиц с ВНАД, регулярно испытывающих физические нагрузки в 18–22 года, уровни свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов к 19 годам снизились до оптимальных значений: 2,9 ± 0,10 и 0,07 ± 0,011 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, оставаясь на данном уровне в течение всего юношеского возраста (в 22 года 2,9 ± 0,05 и 0,06 ± 0,003 на 100 свободнолежащих тромбоцитов). Прекращение регулярных физических нагрузок с переходом на нерегулярные тренировки не влияло на их уровень до конца наблюдения. Количество тромбоцитов, вовлеченных в процесс агрегатообразования, у лиц с ВНАД, регулярно испытывающих физические нагрузки, уменьшилось за год наблюдения до нормальных величин, не испытывая в дальнейшем достоверных колебаний и составляя в 19 лет 6,0 ± 0,10 % и 5,7 ± 0,07 % в 22 года. При переходе на нерегулярные физические тренировки данный показатель у наблюдаемых сохранялся на уровне, аналогичном юношескому возрасту (25 лет – 5,8 ± 0,05 %).

В крови у 18-летних лиц с ИзМТ до начала физических нагрузок уровень дискоцитов составлял 79,6 ± 0,20 %, достоверно возрастая к 19 годам до 84,9 ± 0,12 % и сохраняясь неизменным по мере увеличения хронологического возраста наблюдаемых (в 22 года – 84,9 ± 0,16 %). Прекращение регулярных физических нагрузок и переход на нерегулярные тренировки не влияло

на данный показатель в наиболее старшем учитываемом возрасте (у 25-летних – 84,3 ± 0,16 %). Количество активных форм тромбоцитов в кровотоке обследованных снижалось к 19 годам, также оставаясь стабильным на протяжении периода регулярных тренировок и после перехода на нерегулярное выполнение утренней гимнастики, лечебно-профилактической гимнастики и дробных занятий физическими упражнениями на протяжении дня до конечного учитываемого возраста. Переход на нерегулярные физические нагрузки не влиял в течение последующих 3 лет на количество активных форм тромбоцитов (у 25 лет – 15,5 ± 0,05 с). В кровотоке людей с ИзМТ, испытывающих с 18 до 22 лет регулярные физические нагрузки, уровни свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов к 19 годам снизились до оптимальных значений (3,0 ± 0,11 и 0,08 ± 0,005 на 100 свободнолежащих тромбоцитов), оставаясь без динамики в течение всего юношеского возраста (в 22 года 2,8 ± 0,10 и 0,06 ± 0,004 на 100 свободнолежащих тромбоцитов). Переход на нерегулярные нагрузки не влиял на их уровень до учитываемого начала зрелого I возраста. Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегатообразование, у лиц, имевших в 18 лет ИзМТ, на фоне физических нагрузок стабильно уменьшилось за год их выполнения и не менялось в последующем (в 19 лет 5,9 ± 0,12 % и 5,6 ± 0,06 % в 22 года). У прекративших регулярные физические тренировки и перешедших на нерегулярные данный показатель сохранялся на уровне, сравнимом с таковым в юношеском возрасте (у 25-летних – 5,8 ± 0,06 %).

Содержание дискоцитов в крови у 18-летних лиц с сочетанием ВНАД и ИзМТ до начала физических тренировок составило 78,1 ± 0,20 %, достоверно возрастая к 19 годам до 84,5 ± 0,19 % и сохраняясь неизменным при продолжении тренировок (в 22 года – 85,0 ± 0,10 %). Отказ от регулярных физических нагрузок и переход на нерегулярные занятия не влиял на данный показатель у обследованных после 22 лет (25 лет – 84,8 ± 0,06 %). Исходно повышенная сумма активных форм тромбоцитов уже через год регулярных тренировок также нормализовалась, не претерпевая в последующем достоверных изменений и составляя в 22 года 15,0 ± 0,10 %. Переход на нерегулярные тренировки не влиял в течение последующих 3 лет на количество активных форм тромбоцитов в их кровотоке (в 25 лет – 15,2 ± 0,07 с). При этом в крови данной категории наблюдаемых на фоне регулярных физических тренировок в 18–22 года уровни свободно циркулирующих малых и больших агрегатов тромбоцитов снижались уже к 19 годам до оптимальных значений: 2,9 ± 0,17 и 0,08 ± 0,010 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, оставаясь на данном уровне в течение всего юношеского возраста (в 22 года 2,9 ± 0,07 и 0,06 ± 0,004 на 100 свободнолежащих тромбоцитов). Отказ от регулярных физических нагрузок с переходом на их нерегулярное выполнение не влиял на их уровень в начале I зрелого возраста. Уровень вовлеченности тромбоцитов в процесс агрегатообразования у лиц, имевших в 18 лет ВНАД и ИзМТ, на фоне регулярных тренировок, достоверно уменьшился уже через год их выполнения (в 19 лет 5,9 ± 0,12 и 5,8 ± 0,05 % в 22 года), не меняясь после прекращения регулярных физических нагрузок (в 25 лет – 5,9 ± 0,03 %).

Таким образом, регулярные дозированные физические нагрузки, начатые в 18-летнем возрасте у лиц с ВНАД и/или ИзМТ, способны стабильно оптимизировать функциональную активность у них ССС, значения артериального давления, массу тела и внутрисосудистую активность тромбоцитов, что может служить основой профилактики развития у них в последующем АГ, АО, МС и тромботических проявлений.

В условиях современности среди молодежи все шире распространяется избыточная масса тела, высокое нормальное артериальное давление и их сочетание, в последующем способные приводить к формированию у них ряда социально-значимых заболеваний, в т.ч. АГ и МС [7]. Становится ясно, что ИзМТ, ВНАД и их сочетание сопровождаются развитием дисфункций тромбоцитов, обусловливающих затруднение реологии крови, возникновение гипоксии и нарушений обмена веществ в тканях, ухудшая в последующем состояние здоровья и создавая угрозу развития тромбозов [7, 8]. В то же время известно, что своевременное корректирующее воздействие на организм, в том числе путем применения физических нагрузок, способно выводить тромбоциты из гиперчувствительного статуса, вызывая понижение их активности. Однако до сих пор при подборе средств и методов коррекции избыточной массы тела, высокого артериального давления и их сочетания у людей юношеского возраста не достаточно учитываются возможности длительных регулярных физических тренировок в плане их позитивного влияния на дисфункции тромбоцитарного гемостаза с целью стойкой их нормализации [2, 5].

Динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов у лиц 18–25 лет, имевших в 18 лет ВНАД и/или ИзМт

Диагноз	Показатели внутрисосудистой активности тромбоцитов	Исход, M ± m	Регулярные физические тренировки, M ± m			Прекратившие регулярные физические тренировки, M ± m	Контроль, *n* = 147, M ± m
		18 лет, *n* = 34	19 лет, *n* = 34	20 лет, *n* = 34	22 года, *n* = 34	25 лет, *n* = 32	
ВНАД	Дискоциты, %	79,2 ± 0,16	84,7 ± 0,16 $p_1 < 0,05$	84,9 ± 0,11	84,9 ± 0,12	84,6 ± 0,07	85,1 ± 0,10 $p < 0,01$
	Сумма активных форм, %	20,8 ± 0,17	15,3 ± 0,13 $p_1 < 0,01$	15,1 ± 0,17	15,1 ± 0,12	15,4 ± 0,17	14,9 ± 0,15 $p < 0,01$
	Количество малых агрегатов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	4,5 ± 0,12	2,9 ± 0,10 $p_1 < 0,01$	3,0 ± 0,04	2,9 ± 0,05	2,8 ± 0,02	2,8 ± 0,14 $p < 0,01$
	Количество средних и больших агрегатов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	0,16 ± 0,014	0,07 ± 0,011 $p_1 < 0,01$	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,003	0,06 ± 0,004	0,06 ± 0,012 $p < 0,01$
ИзМТ	Дискоциты, %	79,6 ± 0,20	84,9 ± 0,12 $p_1 < 0,01$	84,7 ± 0,15	84,3 ± 0,16	84,5 ± 0,09	85,1 ± 0,10 $p < 0,01$
	Сумма активных форм, %	20,4 ± 0,19	15,1 ± 0,16 $p_1 < 0,01$	15,3 ± 0,12	15,7 ± 0,18	15,5 ± 0,05	14,9 ± 0,15 $p < 0,01$
	Количество малых агрегатов, на 100 свободнолежащих тромбоцитов	4,2 ± 0,10	3,0 ± 0,11 $p_1 < 0,01$	2,9 ± 0,05	2,8 ± 0,10	2,9 ± 0,11	2,8 ± 0,14 $p < 0,01$
	Количество средних и больших агрегатов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	0,14 ± 0,017	0,08 ± 0,005 $p_1 < 0,01$	0,07 ± 0,008 $p < 0,05$	0,06 ± 0,004 $p < 0,05$	0,07 ± 0,008	0,06 ± 0,012 $p < 0,01$
ВНАД и ИзМТ	Дискоциты, %	78,1 ± 0,20	84,5 ± 0,19 $p_1 < 0,01$	84,7 ± 0,14	85,0 ± 0,10	84,8 ± 0,06	85,1 ± 0,10 $p < 0,01$
	Сумма активных форм, %	21,9 ± 0,14	15,5 ± 0,10 $p_1 < 0,01$	15,3 ± 0,14	15,0 ± 0,10	15,2 ± 0,07	14,9 ± 0,15 $p < 0,01$
	Количество малых агрегатов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	5,1 ± 0,07	2,9 ± 0,17 $p_1 < 0,01$	2,8 ± 0,05	2,9 ± 0,07	3,0 ± 0,01	2,8 ± 0,14 $p < 0,01$
	Количество средних и больших агрегатов на 100 свободнолежащих тромбоцитов	0,23 ± 0,012	0,08 ± 0,010 $p_1 < 0,01$	0,06 ± 0,003	0,06 ± 0,004	0,07 ± 0,002	0,06 ± 0,012 $p < 0,01$

Условные обозначения: p – достоверность различий исхода и контроля, p_1 – достоверность динамики показателей в процессе коррекции.

Невыясненность возможной динамики тромбоцитарных функций у лиц юношеского возраста с отклонениями от гомеостаза под действием программы общей физической подготовки, включающей регулярные занятия с 18 лет с переходом на нерегулярные тренировки после 22-летнего возраста, подчеркивает нерешенность проблемы влияния упорядоченной мышечной деятельности на функциональную активность тромбоцитов при предклинических состояниях, что не может удовлетворять современную кардиологию (таблица).

Авторами установлено, что регулярные дозированные физические нагрузки в юношеском возрасте у лиц, имевших в 18 лет ВНАД и/или ИзМТ, способны обеспечить нормализацию гемодинамики и обменных процессов, уменьшив стимуляцию тромбоцитов извне.

Выяснено, что при регулярных физических тренировках у лиц юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ возможно достичь стабильной нормализации АД и понижения до нормативных значений массы тела, доказывая возможность выра-

женного позитивного влияния физических тренировок на тонус симпатики и метаболизм. При этом у всех наблюдаемых лиц с ВНАД и/или ИзМТ отмечено стабильное подавление ПОЛ в плазме крови, максимально проявившееся к году физических нагрузок и сохраняющееся не только до конца регулярных тренировок (22 года), но и до конца наблюдения, т.е. на фоне нерегулярных физических нагрузок между 22 и 25 годами. Вероятно, это во многом обусловлено стабильным усилением антиоксидантной активности плазмы при депрессии НАДФН/НАДН оксидаз развивающейся при физических нагрузках. Уменьшение образования МДА тромбоцитами у физически тренирующихся позволяет предполагать у них стабильную нормализацию обмена арахидоната в кровяных пластинках с оптимизацией тромбоксанообразования в течение года тренировок.

Основой всех позитивных эффектов регулярных тренировок на тромбоцитарный гемостаз in vivo у 18-летних людей с отклонениями от гомеостаза является стабильная нормализация гемодинамики, реактивности сердечно-сосудистой системы, оптимизация гуморальных влияний и достижения баланса между катаболизмом и анаболизмом в жировой ткани. Рецепторные перестройки мембран кровяных пластинок ведут к уменьшению числа свободно перемещающихся по кровяному руслу активированных тромбоцитов и их агрегатов всех размеров. Это способствует ослаблению повреждения ими эндотелия, нивелируя экспрессию субэндотелиальных структур и их контакты с кровью, понижая выраженность ВАТ. При этом уменьшение ВАТ обеспечивает облегчение микроциркуляции, в т.ч. в vasa vasorum, уменьшая риск атерогенеза в более старшем возрасте.

В механизмах понижения функциональной активности тромбоцитов на фоне регулярных физических нагрузок важное место нужно отвести понижению влияния на кровяные пластинки снижающихся уровней катехоламинов, глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов [2]. Ослабление их совместного действия на функциональную активность тромбоцитов во многом способствует возвращению показателей их адгезии и агрегации к уровню физиологической нормы. Кроме того, значительное позитивное действие на состояние тромбоцитарного звена гемостаза оказывает дозированная гипоксия, регулирующая процессы ПОЛ в мембранах тромбоцитов, тем самым нормализуя уровень ВАТ в процессе адаптации к действию регулярной посильной физической нагрузки.

Степень коррекции ВАТ с помощью регулярных тренировок по ОФП позволяет считать его применение предпочтительным у людей, имевших в 18 лет ВНАД и/или ИзМТ, с целью снижения риска микротромбозов. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия дозированные физические тренировки уменьшают ВАТ через стабилизацию гемодинамики, реактивности сердечно-сосудистой системы, усиления катаболизма липидов в их депо и ослабления перексидации в организме с оптимизацией микроциркуляции.

Учитывая сохранение достигнутых положительных эффектов влияния регулярных физических нагрузок на тромбоцитарный гемостаз у наблюдаемых лиц, имевших в 18 лет ВНАД и/или ИзМТ, после их перехода на нерегулярные тренировки с 22 лет есть основания широко рекомендовать соблюдение регулярных физических нагрузок именно в юношеском возрасте.

Таким образом, регулярное применение комплекса физических упражнений у лиц юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ способно нормализовать имеющиеся у них нарушения, переводя их внутрисосудистую активность тромбоцитов на уровень здоровых людей уже за год тренировок.

Заключение

Для 18-летних лиц с ВНАД и/или ИзМТ характерна высокая реактивность сердечно-сосудистой системы, активированное ПОЛ в жидкой части крови и кровяных пластинок и усиление внутрисосудистой активности тромбоцитов. В результате регулярных физических тренировок в течение года у лиц, имевших в 18 лет ВНАД и/или ИзМТ, отмечается нормализация уровня артериального давления, массы тела и ВАТ. Продолжение физических нагрузок закрепляет достигнутую оптимизацию учитываемых показателей у лиц юношеского возраста с ВНАД и/или ИзМТ, способствуя снижению у них риска формирования АГ, АО и МС и профилактике возможного усиления в будущем внутрисосудистой тромбоцитарной активности.

Список литературы

1. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск, 2000. – 167 с.

2. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертонией с мета-

болическим синдромом // Клиническая медицина. – 2003. – т. 81, №4. – С. 31–34.

3. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1979. – №5. – С. 414–417.

4. Лебедева О.Д., Радзиевский С.А., Бугаев С.А. Способ оценки состояния функциональной реактивности сердечно-сосудистой системы. – RU 2207044 (27.06.2003).

5. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Роль гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок в лечении больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом // Medline.ru. – 2003. – т. IV. – С. 437–440.

6. Способ оптимизации активности кровяных пластинок при высоком нормальном артериальном давлении в молодом возрасте. Решение о выдаче патента на изобретение по заявке №2009148234 от 23.09.2011г. / Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Беспарточный Б.Д. Приоритет 25.12.2009 г.

7. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». Третий пересмотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2008. – №6 (приложение 2). – 32 с.

8. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клиническая и лабораторная диагностика. –1997. – № 2. – С. 23–35.

References

1. Volchegorski I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Eksperimentalnoye modelirovaniye i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma* [Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the organism]. Chelyabinsk, 2000. 167 p.

2. Gromnatskiy N.I., Medvedev I.N. *Korrektsiya narusheniy trombotsitarnogo gemostaza nemedikamentoznymi sredstvami u bolnykh arterialnoy gipertoniyey s metabolicheskim sindromom* [Correction of platelet hemostasis non-pharmacological agents in patients with arterial hypertension with metabolic syndrome]. Clinical medicine. 2003. the 81, no 4. pp. 31–34.

3. Kubatiyev A.A., Andreev S.V. *Perekisi lipidov i tromboz* [Lipid peroxides and thrombosis]. Bulletin of experimental biology and medicine. 1979. no. 5. pp. 414–417.

4. Lebedeva O.D., Radziyevskiy S.A., Bugayev S.A. *Sposob otsenki sostoyaniya funktsionalnoy reaktivnosti serdechno-sosudistoy sistemy* [The method of assessment of the state of functional reactivity of cardio-vascular system]. RU 2207044 (27.06.2003).

5. Medvedev I.N., Gromnatskiy N.I. *Rol gipokaloriynoy diyety i dozirovannykh fizicheskikh nagruzok v lechenii bolnykh arterialnoy gipertoniyey s metabolicheskim sindromom* [The role of ow-calorie diet and dose of physical activity in the treatment of patients with arterial hypertension with metabolic syndrome]. Medline.ru. 2003. the.IV. pp. 437–440.

6. Medvedev I.N., Savchenko A.P., Zavalishina S.YU., Krasnova E.G.., Bespartochnyy B.D. *Sposob optimizatsii aktivnosti krovyanykh plastinok pri vysokom normalnom arterialnom davlenii v molodom vozraste. Resheniye o vydache patenta na izobreteniye po zayavke №2009148234 ot 23.09.2011g., prioritet 25.12.2009g.* [Method optimization of activity of blood platelets for high-normal blood pressure at a young age. The decision on the issuance of a patent for an invention in the application №2009148234 from 23.09.2011g., priority 25.12.2009g.].

7. *Rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterialnoy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov «Diagnostika i lecheniye arterialnoy gipertonii». Tretiy peresmotr* [The Recommendations of the Russian medical society for arterial hypertension and all-Russian scientific society of cardiologists «Diagnosis and treatment of arterial hypertension». The third review]. Cardiovascular therapy and prevention. 2008. no.6 (annex 2). 32 p.

8. Shitikova A.S., Tarkovskaya L.R., Kargin V.D. *Metod opredeleniya vnutrisosudistoy aktivatsii trombotsitov i yego znacheniye v klinicheskoy praktike* [Method for determination of intravascular activation of platelets and its importance in clinical practice]. The Clinical and laboratory diagnosis. 1997. no.2. pp. 23–35.

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 05.03.2012.

УДК 616.12-008.331.1:616-056.5(571.15)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА, ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ И ИНДЕКСА ТАЛИЯ/БЕДРО У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ

[1,2]Мулерова Т.А., [1]Филимонов С.Н., [3]Онищенко Е.Г., [1]Колбаско А.В.

[1]ГБОУ ДПО НГИУВ Минздравсоцразвития России, Новокузнецк, e-mail: postmastergiduv@rambler.ru;

[2]НИИ КПССЗ СО РАМН, Лаборатория эпидемиологии ССЗ, Кемерово, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

[3]МЛПУ «ГКБ №1», Кардиодиспансер, Новокузнецк, e-mail: onishchenko63@mail.ru

Проведено обследование 935 жителей Турочакского района Республики Алтай (663 человека – тубалары, 272 человека – некоренное население). Изучаемые группы статистически значимо по полу и возрасту не различались. Выявлено большее число лиц с избыточной массой тела и ожирением среди некоренного населения по сравнению с коренным. В обеих этнических группах среди женщин ожирение встречалось в 3 раза чаще, чем у мужчин. Среди женщин независимо от национальности выявлено повышение индекса талия/бедро, а среди мужчин он оказался в пределах нормы. Среднее значение окружности талии было статистически значимо выше среди некоренной этнической группы по сравнению с коренной. Повышенное значение индекса Кетле, окружности талии и индекса талия/бедро ассоциировано с увеличением числа лиц с артериальной гипертензией и повышением средних значений систолического и диастолического артериального давления как у коренных, так и у некоренных жителей Республики Алтай.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, коренное население

CLINICAL RELEVANCE OF BODY MASS INDEX, WAIST CIRCUMFERENCE AND WAIST-TO-HIP RATIO BY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN REPUBLIC OF ALTAI

[1,2]Mulerova T.A., [1]Filimonov S.N., [3]Onishchenko E.G., [1]Kolbasko A.V.

[1]State Educational Institution for Higher Professional Training, State Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Public Health and Social Affairs, Novokuznetsk, e-mail: postmastergiduv@rambler.ru;

[2]Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular disease, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular disease, Kemerovo, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

[3]Municipal Medical and Prophylactic Organization «City Clinical Hospital №1» Cardiodispensary, Novokuznetsk, e-mail: onishchenko63@mail.ru

There had been examined 935 Turochaksky district people of the Altai Republic (663 – Tubalars and 272 – non-indigenous population). There was no statistical difference concerning gender and age in the studied groups. The great prevalence of overweight and obesity was stated for non-indigenous population compared with the Tubalars (natives). Obesity is a common feature for women in both ethnic groups. It is three times more often for them than for men. Regardless of the nationality among women there was an increase of the waist / hip index, while among men it was standard. The average value of waist circumference was statistically higher among non-indigenous ethnic group in comparison with Tubalars. Increased value of Quetelet index, waist circumference and waist-to-hip ratio is associated with the increasing number of people, who suffer from arterial hypertension, and the increasing average number systolic and diastolic blood pressure as by indigenous as by nonindigenous population of Republic Altai.

Keywords: arterial hypertension, abdominal obesity, indigenous population

В настоящее время большой интерес вызывает взаимосвязь избыточной массы тела (ИМТ), абдоминального ожирения и артериальной гипертензии (АГ). Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30 % трудоспособного населения нашей страны имеют ИМТ и 25 % – ожирение [1].

Во многих исследованиях установлена высокая степень положительных корреляций между артериальным давлением (АД) и массой тела. В результате крупного клинического исследования по оценке АГ среди населения США (Community Hypertension Evaluation Clinic Study), в котором скрининг проходили более 1 млн человек, было установлено, что вероятность развития АГ у людей среднего возраста с избыточным весом на 50 % выше, чем у людей с нормальной массой тела (НМТ). Фремингемское исследование также показало, что систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) возрастали с повышением индекса массы тела. На каждые лишние 4,5 кг САД повышалось

на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [2]. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ИБС в 2–3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз [3].

В последние годы в качестве индикаторов риска патологии, связанной с ожирением, кроме индекса Кетле (ИК), используются показатели, характеризующие распределение жира – индекс «талия/бедро» (ИТБ), окружность талии (ОТ). Ряд данных свидетельствует о том, что распределение жира – это более достоверный показатель риска развития патологических изменений, связанных с ожирением, в том числе риска повышенной смертности [4, 5]. Подтверждена роль ИТБ и ОТ (признаки абдоминального фенотипа ожирения) как независимых факторов риска развития АГ и других сердечно-сосудистых осложнений [6]. Гетеборгское проспективное эпидемиологическое исследование [7] не только подтвердило роль ожирения как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и смерти от любых причин, но и продемонстрировало зависимость этих показателей от типа ожирения.

Цель исследования – оценить долю лиц с ИМТ и абдоминальным ожирением в популяции Республики Алтай с учетом пола, этнической принадлежности и оценить взаимосвязь АГ с ИК, ОТ и ИТБ у коренного населения (тубаларов) в сравнении с некоренным.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование населения Республики Алтай (выборка 935 человек, из них 663 человека – тубалары, 272 человека – некоренное население). По полу и возрасту группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Измерение артериального давления (АД) проводилось ртутным сфигмоманометром после десятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Результаты первого и второго измерений с точностью до 2 мм рт. ст. вносились в анкету, после чего вычислялось среднее арифметическое двух измерений. Артериальная гипертензия определялась по критериям ВОЗ/МОГ 1999 года: САД больше или равно 140 мм рт. ст., ДАД больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз артериальной гипертензии устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов.

Обследуемым лицам измеряли рост и массу тела, по которым рассчитывали ИК (отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах). Согласно классификации ВОЗ, НМТ определяли при значениях ИК, не превышающих 24,9 кг/м^2; ИМТ – от 25 до 29 кг/м^2; ожирение – при ИК 30 кг/м^2 и более. Антропометрическое исследование включало также измерение ОТ, окружности бедер и определение индекса распределения жировой ткани – ИТБ. ОТ измеряли на уровне пупка, окружность бедер – на уровне подвздошного гребня. Критерием абдоминального ожирения считалось ОТ выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин, ИТБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин.

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

Результаты исследования и их обсуждение

Среднее значение ИК в популяции тубаларов было значимо ниже и составило 26,6 ± 0,2 кг/м^2, по сравнению с популяцией некоренных жителей – 28,0 ± 0,3 кг/м^2 ($p < 0,001$). Значимые различия выявлены среди женщин: 27,5 ± 0,3 кг/м^2 у тубаларок и 29,2 ± 0,5 кг/м^2 у представительниц некоренного населения ($p < 0,05$). Среди мужчин статистически значимых различий по ИК выявлено не было: 24,8 ± 0,3 и 25,6 ± 0,4 кг/м^2 соответственно ($p > 0,05$). Структура массы тела в мужской и женской популяции коренных и некоренных жителей Республики Алтай представлена в табл. 1.

Выявлены гендерные различия по распространенности ожирения. В популяции тубаларов ожирение всех 3-х степеней преобладало среди женщин: ожирение 1 степени у 17,5 % женщин и у 7,8 % мужчин ($p < 0,001$), ожирение 2 степени – 8,3 и 2,2 % соответственно ($p < 0,05$), ожирение 3 степени – 2,3 и 0,4 % соответственно ($p > 0,05$). В популяции некоренного населения аналогичная закономерность: ожирение 1 степени у 29,4 % женщин и у 14,1 % мужчин ($p < 0,05$), ожирение 2 степени – 7,2 и 3,3 % соответственно ($p > 0,05$), ожирение 3 степени – 5,6 и 0,0 % соответственно ($p < 0,05$). В нашем исследовании выявлены этнические различия среди женщин по степеням ожирения, которые выражались в менее частой встречаемости данной патологии у женщин коренной национальности, а статистической значимости эти различия достигали по ожирению 1 и 3 степени ($p < 0,05$). Среди мужчин обеих национальностей статистически значимых различий по степеням ожирения выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1

Структура массы тела у коренных и некоренных жителей Республики Алтай

Структура массы тела	Пол	Тубалары		Некоренные		p
		абс.	%	абс.	%	
Дефицит массы тела	Мужчины	6	2,6	1	1,1	0,398
	Женщины	12	2,8	1	0,6	0,083
p			0,902		0,627	
Нормальная масса тела	Мужчины	128	55,7˘˘	44	47,8˘˘	0,203
	Женщины	167	38,6*	49	27,2	0,007
p			0,0001		0,0001	
Избыточная масса тела	Мужчины	72	31,3	31	33,7	0,678
	Женщины	132	30,5	54	30,0	0,905
p			0,828		0,534	
Ожирение	Мужчины	24	10,4˘˘	16	17,4˘˘	0,087
	Женщины	122	28,1**	76	42,2	0,0007
p			0,0001		0,0001	

Примечания: – *$p < 0,05$; **$p < 0,001$ – достоверность различий между тубаларами и некоренными жителями; ˘˘$p < 0,001$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Выявлена прямая взаимосвязь между частотой АГ и величиной ИК. Так, у тубаларов число лиц с АГ при НМТ составило 26,2%, при ИМТ – 38,7% ($p < 0,05$), а при наличии ожирения – 65,1% ($p < 0,001$). У некоренного населения закономерность аналогичная: при нормальной величине ИК число лиц с АГ составило 11,6%, при ИМТ – 40,0% ($p < 0,001$), а при ожирении – 71,7% ($p < 0,001$).

Среди женщин-тубаларок в группе лиц с НМТ АГ выявлено у 25,7%, в группе лиц с ИМТ – у 34,9% ($p > 0,05$), а группе лиц с ожирением – у 64,8% ($p < 0,001$), что в 2,5 раза чаще, чем у лиц с НМТ. У представительниц некоренного населения эти показатели составили: 10,0%, 29,6 и 69,7% соответственно ($p < 0,001$) и АГ у женщин с ожирением встречалась в 7 раз чаще, чем у лиц с нормальным значением ИК.

Среди мужчин-тубаларов в группе лиц с НМТ АГ выявляется у 26,9%, в группе лиц с ИМТ – у 45,8% ($p < 0,05$), а в группе лиц с ожирением – у 66,7% ($p < 0,05$), что в 2,5 раза чаще, чем у лиц с НМТ. У представителей некоренного населения эти показатели равны: 13,3; 58,1; 81,3% соответственно ($p < 0,001$) и АГ у мужчин с ожирением обнаружена в 6 раз чаще, чем у лиц с нормальным значением ИК.

Похожие данные, демонстрирующие высокую долю больных АГ у лиц с ожирением получены Н.В. Макаровой. Доля АГ среди лиц с низкой и НМТ в Чувашии была в 3 раза ниже (17,5%), по сравнению с лицами, имеющими ИМТ – 56,4%. Причем чаще АГ сочеталась с ИМТ в этнической группе русских (66,9%), чем в группе чувашей (52,3%) [8].

При определении уровня САД в зависимости от ИК в обеих этнических группах обнаружены статистически значимые различия между данными показателями, наиболее выраженные среди некоренного населения.

В популяции тубаларов среднее значение САД в группе лиц с НМТ составило 124,6 ± 1,0 мм рт. ст., в группе лиц с ИМТ – 129,8 ± 1,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а в группе лиц с ожирением – 143,2 ± 1,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В популяции некоренного населения – 123,7 ± 1,5 мм рт. ст. и 138,5 ± 2,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), и 152,0 ± 2,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. Общий прирост САД между первой и последней группами составил 18,6 мм рт. ст у тубаларов и 28,3 мм рт. ст. у некоренных представителей.

Близкие данные получены при обследовании населения Республики Мордовия: пациенты АГ с НМТ имеют уровень САД – 150,63 ± 4,63 мм рт. ст., с ИМТ – 163,45 ± 2,41 мм рт. ст., с ожирением уровень САД составил 169,51 ± 1,91 мм рт. ст. [9].

Также с увеличением массы тела в обеих этнических группах происходит увеличение среднего значения ДАД. Так, в популяции тубаларов среднее значение ДАД в группе лиц с нормальной массой составило 80,2 ± 0,6 мм рт. ст., в группе лиц с ИМТ – 83,8 ± 0,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а в группе лиц с ожирением – 89,7 ± 1,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$), в популяции некоренных жителей – 78,9 ± 0,8 мм рт. ст., 86,9 ± 1,3 мм рт. ст.

($p < 0,001$) и 92,2 ± 1,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно.

При анализе ИТБ было установлено, что у женщин независимо от национальности данный показатель превышал норму: у тубаларок – 0,856 ± 0,003, у некоренных представительниц – 0,865 ± 0,004 ($p > 0,05$). Среди мужчин вне зависимости от этнической группы ИТБ не превышал допустимых норм: у тубаларов – 0,880 ± 0,004, у некоренных представителей – 0,892 ± 0,006 ($p > 0,05$). Но ИТБ бывает не всегда достаточно информативным, что связано с соотношением увеличенного объема талии с чрезмерно увеличенным объемом бедер. В связи с этим для оценки абдоминального типа ожирения возникает необходимость в оценке такого дополнительного показателя, как ОТ. Среднее значение ОТ в популяции тубаларов составило 86,3 ± 0,5 см, а в популяции некоренных жителей – 89,7 ± 0,8 см ($p < 0,001$). У женщин статистически значимо меньше среднее значение ОТ у тубаларок, которое составило 87,0 ± 0,6 см, у некоренных представительниц – 90,1 ± 1,0 см ($p < 0,05$), у мужчин 84,9 ± 0,7 и 89,0 ± 1,1 см соответственно ($p < 0,05$).

Доля лиц с АГ в Республике Алтай также зависит от показателей ОТ и ИТБ. В обеих этнических группах число лиц с АГ статистически значимо увеличивается при повышении показателей ОТ и ИТБ (табл. 2).

Таблица 2

Доля лиц с АГ в двух популяциях в зависимости от величины ОТ и ИТБ

Популяции	Нормальная величина ОТ		Избыточная величина ОТ		*p*	Нормальная величина ИТБ		Избыточная величина ИТБ		*p*
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Тубалары	103	30,0	153	47,8**	0,0001	63	30,0	193	42,6*	0,002
Некоренное население	34	28,6	77	50,3**	0,0001	15	23,1	96	46,4**	0,0001

Примечания: – *$p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – достоверность различий между нормальными величинами ОТ и ИТБ и избыточными величинами ОТ и ИТБ.

В нашем исследовании установлено, что повышенный показатель среднего значения ОТ в обеих этнических группах ассоциирован с увеличением среднего уровня САД и ДАД.

В популяции тубаларов среднее значение САД в группе лиц с нормальным значением ОТ составило 126,1 ± 1,1 мм рт. ст., а в группе лиц с избыточным ОТ – 134,8 ± 1,3 мм рт. ст ($p < 0,001$), среднее значение ДАД – 81,0 ± 0,6 и 85,9 ± 0,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. В популяции некоренных жителей – 132,0 ± 2,1 и 142,5 ± 2,0 мм рт. ст. ($p < 0,001$), 83,5 ± 1,1 и 87,8 ± 1,0 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

При анализе ИТБ было установлено, что повышение данного показателя в обеих этнических группах также взаимосвязано с увеличением среднего уровня САД и ДАД.

Прирост среднего значения САД и ДАД с увеличением ИТБ статистически значим как у тубаларов, так и у некоренных жителей. Между группами лиц с нормальным значением ИТБ и избыточным прирост среднего значения САД составил 5,4 мм рт. ст. у тубаларов и 6,9 мм рт. ст. у некоренного населения ($p < 0,05$), среднего значения ДАД – 2,2 и 3,4 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Связь значения ИТБ со средними уровнями САД и ДАД в обеих популяциях

ИТБ	АД систол.			АД диастол.		
	тубалары	некоренное население	*p*	тубалары	некоренное население	*p*
Нормальная величина ИТБ	125,3 ± 1,2**	130,6 ± 2,7	0,0417	81,2 ± 0,8*	82,2 ± 1,3	0,5159
Избыточная величина ИТБ	132,6 ± 1,1**ˇˇ	140,2 ± 1,8ˇ	0,0002	84,4 ± 0,6**ˇ	87,1 ± 0,9ˇ	0,0123
p	0,0001	0,0062		0,0027	0,0048	

Примечания: – *$p < 0,05$; **$p < 0,001$ – достоверность различий между тубаларами и некоренными жителями; ˇ$p < 0,05$, ˇˇ$p < 0,001$ – достоверность прироста АД в зависимости от ИТБ.

Выводы

1. Нормальная масса тела среди жителей Республики Алтай преобладала у коренного населения, тогда как ожирение – у некоренного.

2. У женщин ожирение выявлено в 3 раза чаще, чем у мужчин в обеих этнических группах.

3. В обеих популяциях с увеличением индекса Кетле возрастала доля лиц с АГ и средние значения САД и ДАД.

4. Абдоминальное ожирение (повышенное значение окружности талии и индекса талия/бедро) ассоциировано с развитием АГ и повышением среднего значения САД и ДАД в обеих этнических группах.

Список литературы

1. Бутрова С.А. Лечение ожирения // Материалы 1–го Московского съезда эндокринологов: Современные концепции клинической эндокринологии. – М., 1997. – С. 172–177.

2. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 456 с.: ил.

3. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение // Consilium provisorum. – 2002. – №5. – С. 18–21.

4. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // J. Intern. Med. – 1991. – Vol. 230. – P. 195–201.

5. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution – risk factor patterns in obese subjects / C.D. Sjostrom, A.C. Hakangard, L. Lissner et all. // Obesity Res. – 1995. – Vol. 3. – P. 9–22.

6. Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study / P. Cassano, M. Segal, P. Vokonas et all. // Ann. Epidemiol. – 1990. – Vol. 1. – P. 33–48.

7. Rosengren A. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heat disease and mortality. A prospective population study / A. Rosengren, H. Wedel, L. Wilhelmsen // Eur. Heart J. – 1990. – Vol. 20, №4. – P. 269–277.

8. Макарова Н.В. Научное обоснование применения эпидемиологических технологий для формирования приоритетов профилактики артериальной гипертонии на примере общих врачебных практик: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2009. – 50 с.

9. Гончарова Н.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертонии среди коренного населения Республики Мордовия / Н.Г. Гончарова, В.А. Снеговской, О.Н. Кузовенкова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, №1. – С. 97–101.

References

1. Butrova S.A. Lechenie ogirenia // *Mat. 1-go Moskovskogo sezda aendokrinologov: Sovremennaee koncepcii klinicheskoya aendokrinologii*. M., 1997. pp. 172–177.

2. Dedov I.I. *Ogirenie: aetiologiya, patogenez, klinicheskie aspektae* / Pod. red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2006. 456 p.:il.

3. Maechka V.B. *Arterialnaya gipertoniya – Consilium provisorum*. 2002. no. 5. pp. 18–21.

4. Bjorntorp P. *Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? – J. Intern*. Med. 1991. Vol. 230. pp. 195–201.

5. *Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution – risk factor patterns in obese subjects* / C.D. Sjostrom, A.C. Hakangard, L. Lissner et all. – *Obesity Res*. 1995. Vol. 3. pp. 9–22.

6. *Body fat distribution, blood pressure and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study* / P. Cassano, M. Segal, P. Vokonas et all. – *Ann. Epidemiol*., 1990. Vol. 1. pp. 33–48.

7. Rosengren A. *Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heat disease and mortality. A prospective population study* / A. Rosengren, H. Wedel, L. Wilhelmsen – *Eur. Heart J*. 1990. Vol. 20, no. 4. pp. 269–277.

8. Makarova N.V. *Nauchnoe obosnovanie primeneniya aepidemiologicheskish teshnologiy dlya formirovaniya prioritetov profilaktiki arterialnoy gipertonii na primere obcshish vrachebnaesh praktik: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk*. Moskva, 2009. 50 p.

9. Goncharova N.G. *Rasprostranennost faktorov riska arterialnoy gipertonii sredi korennogo naseleniya Respubliki Mordoviya* / N.G.Goncharova, V.A. Snegovskoy, O.N. Kuzovenkova – *Kazanskiy medicinskiy gurnal*. 2010. T.91, no. 1. pp. 97–101.

Рецензенты:

Олещенко А.М., д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ НИИ КПГиПЗ СО РАМН, г. Новокузнецк;

Раскина Т.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КГМА, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 21.02.2012.

УДК 615.015.37:616.155.394:[615.9:547.854.4]-092.9

ВЛИЯНИЕ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Муфазалова Л.Ф., Муфазалова Н.А.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: lya-mufazalova@ya.ru

Изучена эффективность применения оксиметилурацила для коррекции повреждающего воздействия тетрахлорметана на функциональное состояние нейтрофилов. Тетрахлорметан вводили внутрижелудочно (1,25 мл/кг 50 % раствора в оливковом масле) на протяжении 4 суток, оксиметилурацил (50 мг/кг) в течение 7 дней после окончания введения токсиканта. Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, интенсивность кислородзависимого метаболизма (НСТ-тест), поглотительную и антимикробную активность, содержание миелопероксидазы и катионных белков в нейтрофилах. Результаты регистрировали на 7, 14 и 28 сутки от окончания введения токсиканта. В условиях интоксикации тетрахлорметаном оксиметилурацил устраняет депрессию токсикантом оксидантных и неоксидантных факторов микробицидности, повышает интенсивность кислородзависимого метаболизма и восстанавливает поглотительную способность нейтрофилов. Оксиметилурацил в условиях интоксикации тетрахлорметаном оказывает значимое корригирующее воздействие на функциональное состояние нейтрофилов.

Ключевые слова: тетрахлорметан, нейтрофилы, микробицидность, оксиметилурацил

EFFECTS OF OXYMETHYLURACIL ON THE FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS IN TETRACHLORMETHANE INTOXICATION

Mufazalova L.F., Mufazalova N.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: lya-mufazalova@ya.ru

To perform studies on oxymethyluracil used for the correction of hazardous effects of tetrachlormethane (TCM) on the functional state of neutrophils. Tetrachlormethane (1,25 ml/kg of 50 % olive oil solution) was injected for 4 days. Oxymethyluracil (50 mg/kg) was injected for 7 days after the discontinuation of toxicant administration. The number of leukocytes, neutrophils and lymphocytes in peripheral blood, intensity of oxygen-dependent metabolism (NST-test), absorptive and microbicide activity, the content of mieloperoxidase and cation proteins in neutrophils were identified. The results were registered by 7, 14 and 28 days from the discontinuation of toxicant administration. Under conditions of tetrachlormethane intoxication, the use of oxymethyluracil significantly removes TCM affects on neutrophils. It restores neutrophil oxygen-dependent and non-oxygen-dependent microbicide activity, increases the intensity of oxygen-dependent metabolism and neutrophil absorption capacity. The use of oxymethyluracil significantly corrects tetrachlormethane affects on the functional state of neutrophils.

Keywords: tetrachlormethane, neutrophils, microbicide activity, oxymethyluracil

Тетрахлорметан (ТХМ) широко применяется в промышленности как растворитель масел, жиров, каучука, чистки и обезжиривания одежды [11]. Хорошо известно гепатотоксическое действие ТХМ [7, 8, 11], однако установлено, что высокая смертность при острых интоксикациях ТХМ тесно связана и с его иммунотоксическим действием [3, 4]. Попадая в организм, ТХМ оказывает плейотропное повреждающее действие, основным механизмом которого является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11]. Это особенно важно для нейтрофилов, поскольку продукция активных форм кислорода является молекулярной основой реализации ими эффекторной функции [2]. Следовательно, оксидативный стресс, вызывая нарушение редокс-статуса нейтрофилов, может существенно нарушить антимикробный потенциал этих клеток [12, 14].

Цель исследования. Изучение эффективности применения оксиметилурацила (ОМУ) – иммуномодулятора с антиоксидантным и гепатопротекторным действием [5, 6, 8, 9, 10], для коррекции повреждающего воздействия ТХМ на функциональное состояние нейтрофилов.

Материалы и методы исследования

Протоколы экспериментов и содержание животных были составлены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказа МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Эксперименты выполнены на 145 белых неинбредных крысах массой 200–220 г. Животные были разделены на 3 группы (по 15 животных в группе): контроль, ТХМ, ТХМ + ОМУ. ТХМ вводили внутрижелудочно в дозе 1,25 мл/кг 50 % раствора в оливковом масле на протяжении 4 суток (в –4, –3, –2 и –1 дни) [13]. ОМУ применяли в виде суспензии на 2 % крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг в течение 7 дней [9], считая день окончания введения токсиканта нулевым днем.

Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, интенсивность кислородзависимого метаболизма (спонтан-

ный и индуцированный НСТ-тест), поглотительную способность, антимикробную активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в условиях функционирования и блокады (азидом натрия) кислородзависимых факторов микробицидности в отношении грибов Candida albicans, активность миелопероксидазы (МП) и содержание катионных белков (КБ) в нейтрофилах [2, 15]. Активность МП и КБ оценивали по интенсивности окраски, пользуясь 5-балльной шкалой по методу L.S. Kaplow, вычисляли процент активных клеток в мазке (ПА) и средний цитохимический коэффициент (СЦК):

$$СЦК = (1а + 2в + 3с + 4d)/100,$$

где 1–4 – интенсивность окраски, а, в, с, d – количество ПМЯЛ с соответствующей интенсивностью окраски [15].

Результаты регистрировали на 7-е, 14-е и 28-е сутки от окончания введения токсиканта. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики [1], пакета программ Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. При нормальности распределения признака оценку значимости различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в % к контролю.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что воздействие токсиканта приводило к формированию лейкопении все сроки наблюдения, обусловленной на 7 сутки лимфопенией (62,1 %, $p < 0,001$), на 14 сутки – равномерным снижением, как нейтрофилов, так и лимфоцитов (до 59,1 % ($p < 0,02$) и 65,9 % ($p < 0,001$) соответственно), а на 28 сутки наблюдалось преимущественное снижение числа нейтрофилов (60,9 %, $p < 0,001$). При этом наблюдалось падение микробицидной способности ПМЯЛ. Двукратное снижение кислородзависимого киллинга ПМЯЛ отмечено на 7 и 14 сутки наблюдения (индекс инактивации (ИИ) составил 59,1 % ($p < 0,001$) и 61,3 % ($p < 0,001$) соответственно), что цитохимически подтверждалось уменьшением активности МП: число МП-позитивных клеток составило 67,9 % ($p < 0,001$) и 72,2 % ($p < 0,001$), а СЦК – 67,8 % ($p < 0,001$) и 72,8 % ($p < 0,001$) (на 7 и 14 сутки соответственно). При этом было отмечено снижение интенсивности кислородзависимого метаболизма ПМЯЛ в условиях индукции (индуцированный НСТ-тест). Полученные данные свидетельствуют об угнетении токсикантом как пероксидазозависимых, так и пероксидазонезависимых оксидантных микробицидных систем ПМЯЛ на 7-е и 14-е сутки наблюдения. Следует отметить глубокое угнетение токсикантом неоксидантных механизмов киллинга: на 7 сутки ИИ снизился более чем в 4 раза (ИИ – 24,8 %, $p < 0,001$), что цитохимически подтверждалось снижением уровня КБ в ПМЯЛ (СЦК – 38,8 %, $p < 0,001$). На 14 сутки активность неоксидантных микробицидных систем повышалась в 2 раза (по сравнению с 7 сутками), но не восстанавливалась (ИИ – 60,5 %, $p < 0,01$), что коррелировало с двухкратным (по сравнению с 7 сутками) повышением уровня КБ в нейтрофильных гранулоцитах (СЦК – 73,2 %, $p < 0,001$).

К 28 суткам наблюдения как кислородзависимая, так и кислороднезависимая микробицидность ПМЯЛ повышалась, не достигая, однако, уровня интактных животных (ИИ составил 84,5 % ($p < 0,02$) и 84,4 % ($p < 0,01$) соответственно). Это сопровождалось снижением активности МП (СЦК – 74,3 %, $p < 0,01$), интенсивности оксидантного метаболизма (индуцированный НСТ-тест) и количества КБ (СЦК – 72,6 %, $p < 0,001$) в ПМЯЛ.

На все сроки наблюдения было отмечено снижение поглотительной способности нейтрофилов (фагоцитарный индекс (ФИ) составил 76,4 % ($p < 0,001$), 78,5 % ($p < 0,05$) и 86,6 % ($p < 0,05$) соответственно).

На 7-е сутки наблюдения применение ОМУ ослабляло выраженность лейкопении за счет увеличения числа лимфоцитов (до 78,9 %, $p < 0,05$). Однако ОМУ не устранял падения микробицидной способности ПМЯЛ в условиях как функционирования, так и блокады оксидантных механизмов киллинга (ИИ составил 50,1 и 34,2 % соответственно), что сопровождалось снижением активности МП (СЦК – 71,7 %) и уровня КБ (СЦК – 54,0 %) в ПМЯЛ, что согласуется с данными других авторов о постепенном наступлении эффекта препарата [6].

На 14-е сутки использование ОМУ устраняло индуцированную токсикантом лейкопению за счет равномерного увеличения как нейтрофилов, так и лимфоцитов (до 93,7 % ($p < 0,01$) и 90,5 % ($p < 0,001$) соответственно). Наблюдалось полное восстановление активности кислородзависимых фунгицидных систем ПМЯЛ (ИИ составил 104,5 %, $p < 0,001$). Это сопровождалось повышением до нормы активности МП (процент МП-позитивных клеток составил 92,5 % ($p < 0,001$), СЦК – 91,0 % ($p < 0,001$)) и активацией оксидантного метаболизма ПМЯЛ (индуцированный НСТ-тест), что свидетельствует о восстановлении под влиянием ОМУ как пероксидазозависимых, так и пероксидазонезависимых оксидантных механизмов киллинга нейтрофилов. Также

ОМУ устранял депрессию токсикантом неоксидантных фунгицидных систем ПМЯЛ (ИИ составил 94,4%, $p < 0,001$), что цитохимически подтверждалось повышением до нормы уровня КБ в нейтрофилах: процент КБ-позитивных клеток составил 111,4% ($p < 0,001$), СЦК – 110,3% ($p < 0,001$). Ценно, что применение ОМУ обеспечило снижение до нормы числа ПМЯЛ, участвующих в фагоцитозе (87,7%, $p < 0,001$) с повышением их поглотительной способности (ФИ – 138,1%, $p < 0,01$).

На 28 сутки сохранялась индуцированная ТХМ лейкопения. Вместе с тем ОМУ устранял, как и на 14 сутки, депрессию токсикантом кислородзависимых фунгицидных систем ПМЯЛ (ИИ – 91,7%, $p < 0,05$), что сопровождалось повышением активности МП (процент МП-положительных клеток составил 120,4% ($p < 0,001$), а СЦК – 118,1% ($p < 0,001$)) и восстановлением интенсивности оксидантного метаболизма этих клеток. Наблюдалась активация неоксидантных механизмов микробицидности ПМЯЛ (ИИ – 123,4%, $p < 0,001$), что сочеталось с повышением уровня КБ (СЦК – 94,8%, $p < 0,001$) в нейтрофилах. Также ОМУ восстанавливал поглотительную способность ПМЯЛ (ФИ – 92,5%), что согласуется с данными других авторов [5].

Выводы

Таким образом, оксиметилурацил в условиях интоксикации ТХМ оказывает значимое корригирующее воздействие на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов: устраняет депрессию токсикантом оксидантных и неоксидантных факторов микробицидности, повышает интенсивность кислородзависимого метаболизма и восстанавливает поглотительную способность нейтрофилов.

Список литературы

1. Гареев Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Роздрава», 2009. – 346 с.

2. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 208 с.

3. Влияние тетрахлорметана на показатели иммунной системы / П.Ф. Забродский, В.Г. Германчук, В.Ф. Киричук, Н.И. Карпенко // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 1. – С. 56–58.

4. Забродский П.Ф. Изменение цитокинового профиля и редукция функции субпопуляций лимфоцитов при подостром отравлении тетрахлорметаном / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Лим // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – С. 55–57.

5. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В. Иммурег. – Уфа, 2004. – 103 с.

6. Лазарева Д.Н. Оксиметилурацил (иммурег) – стимулятор иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин, В.В. Плечев // Медицинский вестник Башкортостана. –2007. – №6. – С. 70–75.

7. Лемза С.В. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «гепатон» при экспериментальном повреждении печени / С.В. Лемза, Т.А. Ажунова, А.Г. Мондодоев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №2 (72). – С. 181–184.

8. Мананова С.Ш. Оппозитное влияние 5-оксиметилурацила на митогенный ответ Т-лимфоцитов при стимуляции через Т-клеточный рецептор или через Т-клеточный рецептор и Ко-рецепторную молекулу CD28 / С.Ш. Мананова, И.А. Пашнина, С.В. Сибиряк // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 7. – С. 66–69.

9. Мирсаев Т.Р. Гепатопротекторная активность оксиметилурацила: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2002. – 22 с.

10. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии). – Уфа: ДАР, 2001. – 218 с.

11. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражения печени химическими веществами. (Функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция). – Уфа: Изд-во Гилем, 2007. – 177 с.

12. Плескова С.Н. Модуляция кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов квантовыми точками / С.Н. Плескова, Э.Р. Михеева // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 452–454.

13. Саратиков А.С. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимую от цитохрома Р-450 антитоксическую функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите / А.С. Саратиков, А.И. Венгеровский // Бюлл. эксперим. биологии и медицины.– 1999.– Т. 127, № 4. – С. 392–394.

14. Степовая Е.А., Роль тиолдисульфидной системы в механизмах изменений функциональных свойств нейтрофилов при окислительном стрессе / Е.А. Степовая, Г.В. Петина, Т.В. Жаворонок // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 8. – С. 161–165.

15. Ягода А.В. Клиническая цитохимия / под ред. А.В. Ягоды, Н.А. Локтева. – Ставрополь, 2005.– 485 с.

References

1. Gareev E.M. O*snovy matematiko-statisticheskoj obrabotki mediko-biologicheskoj informacii*. Ufa: Izd-vo GOU VPO «Bashgosmeduniversitet Rozdrava». 2009. 346 p.

2. Dolgushin I.I., Andreeva Ju.S., *Savochkina A.Ju. Nejtrofilnye lovushki i metody otsenki funktsionalnogo statusa nejtrofilov*. M.: Izd-vo RAMN. 2009. 208 p.

3. Zabrodskij P.F. *Vlijanie tetrakhlormetana na pokazateli immunnoj sistemy* / P.F. Zabrodskij, V.G. Germanchuk, V.F. Kirichuk, N.I. Karpenko // Bjull. jeksperim. biologii i mediciny. 2004. T. 137, no. 1. pp. 56–58.

4. Zabrodskij P.F. *Izmenenie citokinovogo profilja i reduk-cija funkcii subpopuljacij limfocitov pri podostrom otravlenii tetrakhlormetanom* / P.F. Zabrodskij, V.F. Kirichuk, V.G. Lim – Bjull. eksperim. biologii i mediciny. 2009. T. 147, no. 1. pp. 55–57.

5. Lazareva D.N., Alekhin E.K., Plechev V.V. Immureg. Ufa, 2004. 103 p.

6. Lazareva D.N. *Oksimetiluracil (immureg) – stimuljator immuniteta* / D.N. Lazareva, E.K. Alekhin, V.V. Plechev – Meditsinskij vestnik Bashkortostana. 2007. no. 6. pp. 70–75.

7. Lemza S.V. *Farmakoterapevticheskaja effektivnost kompleksnogo rastitelnogo sredstva «gepaton» pri eksperimentalnom povrezhdenii pecheni* / S.V. Lemza, T.A. Azhunova, A.G. Mondodoev – Bjulleten VSNTs SO RAMN. 2010. no. 2 (72). pp. 181–184.

8. Mananova S.Sh., Pashnina I.A., Sibirjak S.V. *Oppozitnoe vlijanie 5-oksimetiluratsila na mitogennyj otvet T-limfocitov pri stimuljacii cherez T-kletochnyj receptor ili cherez T-kletochnyj receptor i Ko-retseptornuju molekulu CD28* / S. Sh. Mananova, I.A. Pashnina, S.V. Sibirjak – Bjulleten eksperimentalnoj biologii i meditsiny. 2010. T. 150, no. 7. pp. 66–69.

9. Mirsaev T.R. *Gepatoprotektornaja aktivnost oksimetiluratsila*: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Ufa, 2002. 22 p.

10. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Oksimetiluratsil (ocherki eksperimentalnoj farmakologii*). Ufa: DAR, 2001. 218 p.

11. Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Bakirov A.B. *Porazhenija pecheni khimicheskimi veschestvami*. (Funktsionalno – metabolicheskie narushenija, farmakologicheskaja korrektsija). Ufa: Izd-vo Gilem, 2007. 177 p.

12. Pleskova S.N. *Moduljatsija kislorodzavisimogo i kislorodnezavisimogo metabolizma nejtrofilnyh granulotsitov kvantovymi tochkami* / S.N. Pleskova, E.R. Miheeva – Bjull. eksperim. biologii i mediciny. 2011. T. 151, no. 4. pp. 452–454.

13. Saratikov A.S. *Vlijanie gepatoprotektorov, soderzhaschih fosfolipidy, na zavisimuju ot tsitokhroma P-450 antitoksicheskuju funktsiju pecheni pri eksperimentalnom toksicheskom gepatite* / A.S. Saratikov, A.I. Vengerovskij – Bjull. eksperim. biologii i mediciny. 1999. T. 127, no. 4. pp. 392–394.

14. Stepovaja E.A., *Rol tioldisulfidnoj sistemy v mekhanizmakh izmenenij funktsionalnykh svojstv nejtrofilov pri okislitelnom stresse* / E.A. Stepovaja, G.V. Petina, T.V. Zhavoronok – Bjull. eksperim. biologii i mediciny. 2010. T. 150, no. 8. pp. 161–165.

15. Yagoda A.V. *Klinicheskaja tsitokhimija* / Pod red. A.V. Yagody, N.A. Lokteva. Stavropol, 2005. 485 p.

Рецензенты:

Валеева Л.А., д.м.н., профессор, декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой фармакологии №2 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа;

Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, научный консультант лаборатории препаратов крови НПО «Микроген» отделение «Иммунопрепарат», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 22.02.2012.

УДК 611-018.2:611.137:611.344:616-053.9-055.1

ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ВНУТРИСТЕНОЧНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ У МУЖЧИН СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Никель В.В.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, Красноярск, e-mail: vica-nic@mail.ru

Проведено изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки у мужчин в возрасте 75–89 лет (старческий возраст). Исследование проведено на гистологических препаратах кишки 30 трупов мужчин, умерших от причин, не связанных с заболеваниями пищеварительной системы. Изготовление и окраска препаратов производилась по стандартным гистологическим методикам. В ходе исследования были установлены отличительные особенности строения паравазальной соединительной ткани сосудов в старческом возрасте. В старческом возрасте паравазальная соединительная ткань определяется вокруг внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки независимо от типовой принадлежности сосуда. Описаны возрастные особенности пространственной ориентации волокон паравазальной соединительной ткани, а также процентное соотношение структурных компонентов волокнистой стромы. Для паравазальной ткани в исследуемой возрастной группе характерно плотное ее прилегание к адвентициальному слою сосудистой стенки, в составе волокнистой стромы в значительной степени преобладают коллагеновые волокна, составляющие 80,6 % [77,12;82,98]. Основной особенностью паравазальной соединительной ткани является разделение слоя на две зоны – центральную и периферическую.

Ключевые слова: паравазальная соединительная ткань, внутристеночные кровеносные сосуды подвздошной кишки, старческий возраст

PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF THE BLOOD VESSELS IN-WALL ILEUM IN OLDER MEN

Nikel V.V.

GBOU VPO « Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky», Krasnoyarsk, e-mail: vica-nic@mail.ru

The study of the structural organization of the connective tissue paravasal in-wall blood vessels of the ileum in men aged 75–89 years (old age). The study was performed on histological preparations of colon 30 corpses of men who died of causes unrelated to diseases of the digestive system. Preparation and staining was performed according to standard histological techniques. The study established the distinctive features of the structure of the connective tissue paravasal vessels in old age. In old age paravasal connective tissue is determined by the in-wall around the blood vessels of the ileum, regardless of sample origin of the vessel. We describe the age-specific spatial orientation of the fibers paravasal connective tissue, as well as the percentage of the structural components of the fibrous stroma. For paravasal tissue in the age group under study is characterized by its tight fit to the adventitia layer of the vascular wall, in the fibrous stroma is largely dominated by collagen fibers making up 80,6 % [77.12, 82.98]. The main feature of paravasal connective tissue layer is split into two zones – the central and peripheral.

Keywords: paravasal connective tissue, blood vessels in-wall of the ileum, old age

Паравазальная соединительная ткань сопровождает внутристеночные кровеносные сосуды подвздошной кишки и оказывает влияние на специфические изменения в гемодинамике органа, которые происходят на этапах постнатального онтогенеза [5].

Установлено, что с возрастом происходят структурные инволютивные изменения в стенках сосудов, которые, безусловно, носят адаптационный характер, но приводят к деформации интрамурального кровеносного русла [3, 7].

Несмотря на большое количество работ, посвященных структурной организации кровеносных сосудов кишечника на различных этапах онтогенеза в норме и патологии [1, 4, 6], до сих пор нет описания паравазальной соединительной ткани, которая, подвергаясь возрастной изменчивости, оказывает непосредственное воздействие на гемодинамику в органе.

Целью данного исследования стало изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов желудка в старческом возрасте.

Материал и методы исследования

Работа проведена на препаратах подвздошной кишки от 30 трупов мужчин старческого возраста (75–89 лет), умерших от ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, от причин, не связанных с заболеваниями пищеварительной системы. Забор органов производился не позднее 24 часов после констатации факта смерти.

Проводилось изготовление гистологических препаратов подвздошной кишки по стандартным гистологическим методикам. Для этого из передней поверхности органа иссекались участки ткани, величиной до 3 см и фиксировались в 10 %-м растворе нейтрального формалина в течение 24–48 часов. По-

сле фиксации и промывки в проточной воде материал в течение суток обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготовление парафиновых срезов осуществляли на санном микротоме с подъемным объектодержателем по наклонной плоскости по общепринятой методике.

Гистологические срезы окрашивались по способам: гемотаксилин+эозин, Ван Гизон, резорцин+фуксин (по Вейгерту), по Маллори, по Карупу [2].

Для изучения морфологии гистологических срезов сосудов подвздошной кишки применялся световой микроскоп при стандартном увеличении х175 на шестиугольной решетке с 25 точками.

Все проведенные исследования выполнены с соблюдением этических принципов (протокол №24/2010 заседания локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» от 14.05.2010 г.).

Все полученные количественные данные подвергались необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0 for Windows». Статистический анализ включал в себя методы описательной статистики. Учитывая малый объем выборки ($n = 30$), применялись непараметрические методы описательной статистики с определением медианы (Me), верхнего (C_{25}) и нижнего (C_{75}) квартилей.

Результаты исследования и их обсуждение

В старческом возрасте слой паравазальной соединительной ткани хорошо определяется вокруг внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки.

Паравазальная соединительная ткань плотно прилежит к адвентициальной оболочке сосудов и артериального и венозного типов, прослоек основного вещества между этими структурами не определяется (рис. 1).

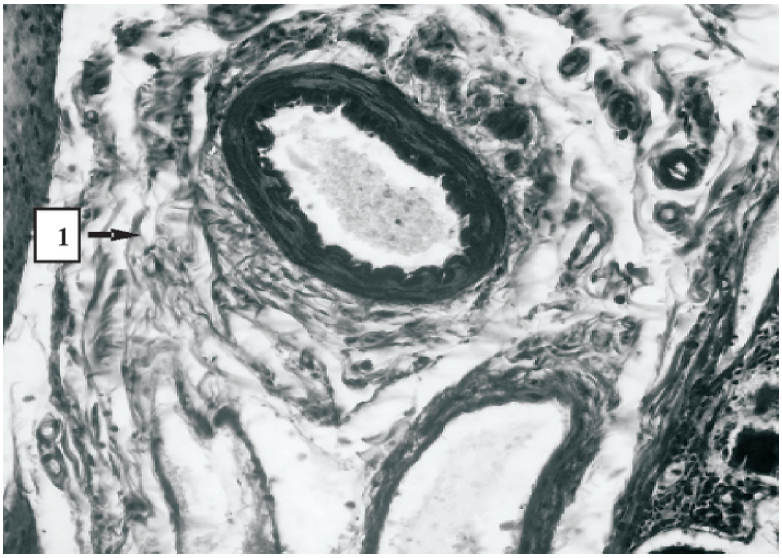


Рис. 1. Паравазальная соединительная ткань (1) внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки мужчины 78 лет (окраска по Маллори, ×400)

Ширина слоя паравазальной соединительной ткани в этот возрастной период не зависит от типовой принадлежности сосуда и составляет в среднем 44 мкм [40; 57] (см. рис. 1). При этом структура слоя неравнозначна. Выражено разделение паравазальной соединительной ткани на два слоя: один слой вплотную прилежит к адвентиции сосудистой стенки и в нем волокна расположены довольно компактно; второй располагается по периферии и в нем волокна расположены более хаотично, по сравнению со слоем, прилегающим к адвентициальной оболочке (см. рис. 1).

В структуре паравазальной соединительной ткани внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки в старческом возрасте преобладает волокнистый компонент, среди волокон в значительной степени превалируют коллагеновые, составляющие 80,59 % [77, 12; 82, 98] ($U < 0{,}001$; $p << 0{,}001$) (рис. 2).

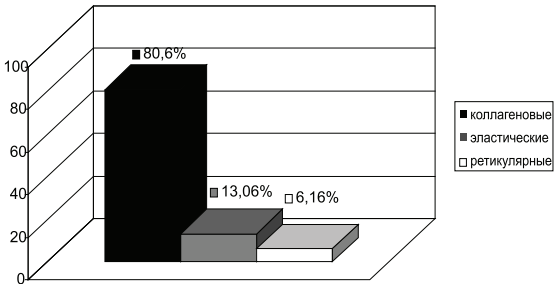


Рис. 2. Процентное соотношение волокнистых компонентов в структуре паравазальной соединительной ткани внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки у мужчин в возрасте 75–89 лет

Коллагеновые волокна располагаются по всей ширине слоя паравазальной соединительной ткани неравномерно, в наибольшей степени они сконцентрированы около адвентиции сосуда. Волокна формируют пучки, толщиной в среднем 16 мкм [15; 19], большинство волокон расположены перпендикулярно по отношению к просвету сосуда, часть волокон ориентирована под углом (см. рис. 1).

Эластические волокна, составляющие в старческом возрасте 13,06 % [11,68; 15,17] (см. рис. 2), в структуре паравазальной соединительной ткани расположены равномерно по все толщине слоя. Волокна практически лишены извитости, расположены под углом по отношению к просвету сосуда (см. рис. 1), ширина волокон в этот возрастной период составляет 8 мкм [5; 10].

Между коллагеновыми и эластическими волокнами встречаются редкие, до 6,15 % [4,18; 9,52] (см. рис. 2), тонкие 2 мкм [1; 4], ретикулярные волоконца, распределяющиеся равномерно по всей ширине слоя паравазальной соединительной ткани независимо от диаметра и типовой принадлежности сосуда (см. рис. 1).

Выводы

1. В старческом возрасте паравазальная соединительная ткань определяется вокруг внутристеночных кровеносных сосудов подвздошной кишки независимо от типовой принадлежности сосуда.

2. Характерно плотное прилегание слоя паравазальной соединительной ткани к адвентициальному слою сосудистой стенки.

3. Основной особенностью паравазальной соединительной ткани в данном возрастном периоде является разделение слоя на две зоны – центральную и периферическую.

4. В структурной организации паравазальной соединительной ткани преобладает волокнистый компонент, среди волокон превалируют коллагеновые волокна.

Список литературы

1. Варианты топографии брыжейки и особенности кровоснабжения тонкой кишки у человека / П.А. Самотесов, А.О. Суховерхов, А.Е. Поляков, П.Г. Шнякин // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2004. – С. 231–233.

2. Елисеев В.Г. Основы гистологии и гистологической техники – М.: Медицина, 1967. – 268 с.

3. Еремеева О.Н. Становление кровеносного русла двенадцатиперстной кишки человека в пренатальном онтогенезе и обоснование особенностей его архитектоники со сравнительно-анатомических позиций // Морфология. – 2002. – №2–3. – С. 50–51.

4. Литвиненко Л.М. О взаимоотношениях сигмовидных артерий с венами // Морфология. – 2007. – №3. – С. 78–79.

5. Павлинов Б.Г., Широченко Н.Д., Батухтин В.А. Теоретические и прикладные аспекты учения о паравазальных соединительнотканных структурах // Морфология. – 2000. – №3. – С. 92.

6. Ривкус И.А., Рубцова Э.П. Преобразование венозного русла и соединительной ткани тонкой кишки при общем и региональном застое лимфы // III Съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: материалы съезда. – Тюмень, 1994. – С. 164–165.

7. Самусев Р.П., Капитонова М.Ю. Основные закономерности развития внутристеночного кровеносного русла тонкой кишки человека в постнатальном онтогенезе // III Съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: материалы съезда. – Тюмень, 1994. – С. 175.

References

1. *Variantyi topografii bryizheyki i osobennosti krovosnabzheniya tonkoy kishki u cheloveka* P.A. Samotesov, A.O. Suhoverhov, A.E. Polyakov, P.G. Shnyakin *Aktualnyie problemyi morfologii: sb. nauch. tr.* (Actual problems of morphology: sat. researcher. pr.). Krasnoyarsk, 2004. pp. 231–233.

2. Eliseev V.G. *Osnovyi gistologii i gistologicheskoy tehniki*. M.: Meditsina, 1967. 268 p.

3. Eremeeva O.N. *Stanovlenie krovenosnogo rusla dvenadtsatiperstnoy kishki cheloveka v prenatalnom ontogeneze i obosnovanie osobennostey ego arhitektoniki so sravnitelno-anatomicheskih pozitsiy – Morfologiya,* 2002. no. 2–3, pp. 50–51.

4. Litvinenko L.M. *O vzaimootnosheniyah sigmovidnyih arteriy s venami – Morfologiya*, 2007. no. 3, pp. 78–79.

5. Pavlinov B.G., *Shirochenko N.D., Batuhtin V.A. Teoreticheskie i prikladnyie aspektyi ucheniya o paravazalnyih soedinitelnotkannyih strukturah – Morfologiya*, 2000. no. 3, pp. 92.

6. Rivkus I.A., Rubtsova E.P. *Preobrazovanie venoznogo rusla i soedinitelnoy tkani tonkoy kishki pri obschem i regionalnom zastoe limfyi III S'ezd anatomov, gistologov i embriologov: materialyi s'ezda* (III Congress of anatomists, histologists and embryologists:proceedings of the congress). Tyumen, 1994, pp. 164–165.

7. Samusev R.P., Kapitonova M.Yu. *Osnovnyie zakonomernosti razvitiya vnutristenochnogo krovenosnogo rusla tonkoy kishki cheloveka v postnatalnom ontogeneze III S'ezd anatomov, gistologov i embriologov: materialyi s'ezda* (III Congress of anatomists, histologists and embryologists:proceedings of the congress). Tyumen, 1994, pp.175.

Рецензенты:

Горбунов Н.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии ГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск;

Зыкова Л.Д., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Миндравсоцразвития РФ, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.03.2012.

УДК 616.441-008.64-021.3:612.398.12:612.463.2:612.014.1.017.1]-074-078.33(045)

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Орлова М.М., Родионова Т.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: badakmm84@mail.ru

Целью исследования явилось изучение функции почек в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Методы. Исследовали характер и выраженность почечной дисфункции у 80 пациентов с манифестным гипотиреозом. Оценка функции почек включала исследование суточной микроальбуминурии, сывороточной концентрации креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD, исследование уровня мочевины, холестерина, липопротеидов низкой плотности, содержания калия и натрия сыворотки крови, мочевой экскреции хемокинов. Результаты. Функция почек при манифестном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуется нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, умеренным повышением креатинина крови, повышением уровня мочевой экскреции моноцитарного хемоаттрактивного белка 1. Заключение. Показано, что у пациентов с манифестным гипотиреозом зрелого возраста 2-го периода изменения функционального состояния почек более выражены в сравнении с пациентами 1-го возрастного периода.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, почечная функция, хемокины

AGE FEATURES OF FUNCTION OF KIDNEYS AT PATIENTS WITH CLINICAL HYPOTHYROIDISM

Orlova M.M., Rodionova T.I.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: badakmm84@mail.ru

The research goal was to study kidneys' function in conditions of thyroid hormone deficit. 80 patients with clinical hypothyroidism of mature age in I, II periods were studied. Methods. The character and severity of renal dysfunction were investigated in patients with primary hypothyroidism. The clinical examination included study of serum concentration of creatinine, urea level, potassium and natrium in blood serum, blood and urine analyses, total cholesterol, high and low density lipoproteins, daily microalbuminuria, the performing of Zimnitsky test, urinary excretion of chemokines MCP-1, RANTES, rate calculation of glomerular filtration, thyroid hormone state. Results. The renal function in clinical hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased of serum creatinine, urea excretion level of chemokine MCP-1. Conclusion. Patients aged over 35 demonstrate more severity of renal dysfunction. The conditions for increase of cytokine production in kidneys are created; it also helps to expect the possible role of inflammation in renal dysfunction formation at clinical hypothyroidism.

Keywords: thyroid hormones, renal function, chemokines

Первичный гипотиреоз – часто встречающийся синдром, распространенность которого составляет 0,5–2 % среди женщин и около 0,2 % среди мужчин [4, 7]. По данным ряда авторов, в последнее время увеличилось число больных аутоиммунными заболеваниями с гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) на 2,1 % [2, 8]. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма, в том числе сопровождается нарушениями функции почек [1]. Сведения о характере, механизмах возникновения, клинической значимости почечных дисфункций при манифестном гипотиреозе (МГ) немногочисленны и противоречивы [5, 6].

Целью работы явился клинико-функциональный анализ состояния почек и выявление иммунологических особенностей у больных манифестным гипотиреозом разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 пациентов с манифестным первичным гипотиреозом и 50 клинически здоровых лиц без нарушения функции щитовидной железы, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями включения служили: возраст пациентов от 21 до 50 лет, впервые выявленный или декомпенсированный первичный гипотиреоз. Наличие любого острого или хронического заболевания почек, артериальной гипертензии 2,3 стадии, ИБС являлись критериями исключения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, характерной клинической картины манифестного гипотиреоза и подтверждался результатами гормонального исследования (уровень тиреотропного гормона выше 4 мМЕд/л и свободного тироксина ниже 10,3 пмоль/л). Исследование лабораторных показателей включало: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности); исследование натрия и калия сыворотки крови; общий анализ мочи; накопительную пробу (проба Нечипоренко). Для оценки характера нарушений ренальных функций использовались:

1 – методы, позволяющие выявить состояние: гломерулярного аппарата (проба Реберга); проксимальных канальцев (экскреция с мочой глюкозы, суточная микроальбуминурия); дистальных канальцев (способность к осмотическому концентрированию (проба Зимницкого);

2 – методы, выявляющие нарушения суммарной работы нефрона (определение сывороточных уровней креатинина, мочевины, калия, натрия), также

проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам MDRD.

Обязательное инструментальное обследование включало измерение артериального давления, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, ультразвуковую допплерографию почечного кровотока. Для определения сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) использовали иммуноферментные наборы производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на аппарате фирмы StatFax (США, 2003). Исследование концентрации хемокинов в моче проводили методом ИФА, для определения уровня хемоаттрактивого белка 1 моноцитов (MCP-1) использовали набор фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), для исследования хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES) – «Biosource» (Бельгия).

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с использованием непараметрических статистических критериев. При сравнении независимых групп по количественному признаку использовали критерий Фишера (Z). Данные представлены в виде Me [25; 75] (медиана, межквартильный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты по возрастному признаку согласно классификации были разделены на 2 группы: первого зрелого (21–35 лет) и второго зрелого (35–50 лет) периодов. Состав возрастных групп пациентов с МГ и здоровых лиц по полу не различался. Отсутствие различий между мужчинами и женщинами по исследованным показателям позволило объединить их в единую выборку.

Возраст пациентов с МГ и здоровых лиц в обеих возрастных группах статистически значимо не различался: 1-го зрелого периода – 33 [24; 35] и 34 [26; 35] лет (p(Z) = 0,56), 2-го зрелого периода – 49 [43; 50] и 49 [45; 50] лет (p(Z) = 0,78).

Уровни мочевины и креатинина сыворотки крови в группах пациентов с МГ зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: мочевина – 4,8 [4,3; 5,6] и 5,4 [4,2; 6,8] ммоль/л (p(Z) = 0,55); креатинин – 78 [68; 87] и 86 [70; 98] мкмоль/л (p(Z) = 0,059). В группе пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода лишь у 3 пациентов уровень креатинина превышал 110 мкмоль/л, а у всех пациентов группы 1-го периода зрелого возраста не превышал 100 мкмоль/л. При этом медиана данных показателей в обеих группах пациентов не превышала верхнюю границу соответствующих референтных интервалов (для мочевины 8,3 ммоль/л; для креатинина – мужчины 123,7 мкмоль/л, женщины 97,2 мкмоль/л). Однако за счет сохранных компенсаторных возможностей почек креатинин сыворотки крови длительно может находиться в пределах диапазона нормальных значений, в то время как фильтрационная функция почек уже снижена (таблица).

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели у клинически здоровых лиц и пациентов с МГ зрелого возраста 1-го и 2-го периодов (Me [25; 75])

Параметр	Клинически здоровые лица зрелого возраста		Пациенты с МГ зрелого возраста	
	первого периода, 21–35 лет, *n* = 23	второго периода, 35–50 лет, *n* = 27	первого периода, 21–35 лет, *n* = 37	второго периода, 35–50 лет, *n* = 43
Креатинин, мкмоль/л	70 [70; 77]	70 [70; 80]	78 [68; 87]	86 [70; 98]
	p = 0,94		*p* = 0,059	
Мочевина, ммоль/л	3,7 [3,5; 4,9]	3,9 [3,6; 4,6]	4,8 [4,3; 5,6]	5,4 [4,2; 6,8]
	p = 0,55		*p* = 0,55	
Общий холестерин, ммоль/л	3,5 [3,5; 3,8]	4,9 [3,7; 5,4]	5,05 [4,6; 5,5]	5,8 [5,4; 6,2]
	p = 0,005		*p* = 0,015	
ЛНПН, ммоль/л	2,7 [2,49; 2,93]	3,02 [2,84; 3,36]	3,06 [2,6; 3,0]	3,89 [3,6;4,12]
	p = 0,017		*p* = 0,024	
Калий, ммоль/л	4,7 [4,3; 4,9]	4,8 [4,5; 4,9]	4,4 [4,2; 4,8]	4,6 [4,4;5,03]
	p = 0,64		*p* = 0,49	
Натрий, ммоль/л	138 [136; 144]	145 [140; 147]	138 [135; 142]	136 [135;140]
	p = 0,048		*p* = 0,61	
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	114,17 [94,67; 118,96]	94,96 [89,14; 107,02]	96,41 [88,33; 108,65]	86,81 [69,07;92,28]
	p = 0,026		*p* = 0,018	
MCP-1, пг/мл	85,5 [69,3; 96,7]	123,7 [92,2; 164,5]	112,55 [55,7; 129,8]	173,2 [104,1; 214,6]
	p = 0,013		*p* = 0,001	
RANTES, пг/мл	4,5 [4,15; 5,5]	5,8 [3,2; 7,1]	4,18 [2,47; 6,89]	6,6 [4,2; 7,8]
	p = 0,44		*p* = 0,24	

Примечания: *Z* – критерий Фишера; *p* – достоверность различий между возрастными группами.

Референтный интервал нормальных значений для MCP-1составляет 0–139 пг/мл; для RANTES составляет 0–10 пг/мл.

Уровни калия и натрия сыворотки крови в обеих возрастных группах пациентов с МГ статистически значимо не различались: калий – 4,4 [4,2; 4,8] и 4,6 [4,4; 5,03] ммоль/л (p(Z) = 0,49); натрий – 138,0 [135; 142] и 136 [135; 140] ммоль/л (p(Z) = 0,61).

Также исследовали уровень общего холестерина (референтный интервал 3,63–5,2 ммоль/л) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Референтный интервал для ЛПНП – 0,0–3,4 ммоль/л. При оценке содержания общего холестерина выявлено статистически значимое повышение показателя в группе пациентов зрелого возраста 2-го периода по сравнению с первой возрастной группой: 5,8 [5,4; 6,2] и 5,05 [4,6; 5,5] ммоль/л (p(Z) = 0,015). При этом в группе пациентов с МГ второго возрастного периода медиана данного показателя превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала.

Подобная тенденция отмечалась в группах пациентов с манифестным гипотиреозом зрелого возраста 2-го периода в сравнении с группой пациентов 1-го периода в отношении уровня липопротеидов низкой плотности: 3,89 [3,6; 4,12] и 3,06 [2,6; 3,0] ммоль/л, (p(Z) = 0,024). Подобное распределение уровней общего холестерина и ЛПНП согласуется с данными литературы о достаточно высокой распространенности дислипидемий у пациентов с гипотиреозом [4, 6, 7].

При расчете СКФ по формуле MDRD было выявлено ее значительное снижение – в группе пациентов зрелого возраста 2-го периода до 86,81 [69,07; 92,28] мл/мин/1,73 м^2, что имело статистически значимые различия по данному показателю с группой пациентов зрелого возраста 1-го периода – 96,41 [88,33; 108,65] мл/мин/1,73 м^2; (p(Z) = 0,018). В группе пациентов с МГ в группе зрелого возраста 2-го периода (n = 43) выраженное снижение фильтрационной функции почек могло бы соответствовать I-II стадиям хронической болезни почек (ХБП) по критериям National Kidney Foundation, 2002 [3]. Однако оценка соответствия стадиям ХБП не проводилась, так как ХБП устанавливается при выявлении признаков поражения почки (структурных или функциональных нарушений) длительностью 3 месяца и более. При оценке результатов исследования общего анализа мочи, пробы Нечипоренко отклонений выявлено не было.

В группе клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода при расчете СКФ по формуле MDRD было выявлено ее снижение до 94,96 [89,14; 107,02] мл/мин/1,73 м^2, что имело статистически значимые различия по данному показателю с группой здоровых лиц зрелого возраста 1-го периода – 114,17 [94,67; 118,96] мл/мин/1,73 м^2; (p(Z) = 0,026). Однако медиана исследуемого показателя в обеих возрастных группах соответствовала диапазону нормальных значений. Тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации у клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода по сравнению с лицами 1-го возрастного периода связана, по-видимому, с формированием начальных склеротических изменений внутрипочечных сосудов разного калибра, что оказывает существенное влияние на инволютивные процессы в нефронах и приводит к снижению функциональной способности почки. Кроме того, в группе клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода отмечается статистически достоверное повышение уровня общего холестерина по сравнению с лицами 1-го возрастного периода: 4,9 [3,7; 5,4] и 3,5 [3,5; 3,8] ммоль/л (p(Z) = 0,005), а также уровня ЛПНП: 3,02 [2,84; 3,36] и 2,7 [2,49; 2,93] ммоль/л (p(Z) = 0,017). При этом, несмотря на снижение клубочковой фильтрации, концентрация креатинина в плазме крови у лиц зрелого возраста 2-го периода не превышает норму: уровни мочевины и креатинина сыворотки крови у здоровых лиц зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: мочевина – 3,7 [3,5; 4,9] и 3,9 [3,6; 4,6] ммоль/л (p(Z) = 0,55); креатинин – 70 [70; 77] и 70 [70; 80] мкмоль/л (p(Z) = 0,94). Это объясняется возрастным снижением мышечной массы организма, а, как известно, именно в мышцах происходит процесс образования креатинина.

Уровни калия сыворотки крови у здоровых лиц 1-го и 2-го возрастных периодов находились в пределах нормы и статистически значимо не различались: калий – 4,7 [4,3; 4,9] и 4,8 [4,5; 4,9] ммоль/л (p(Z) = 0,49). При сравнении содержания натрия в сыворотке крови у здоровых лиц выявлено его умеренное повышение в группе 2-го возрастного периода – 145 [140; 147] и 138 [136; 144] ммоль/л (p(Z) = 0,048). Подобные различия могут быть связаны с постепенной потерей способности почек к задержке необходимого для организма количества натрия при малосоленой диете и к сбалансированному выведению его из организма при избыточном поступлении в организм. В результате с возрастом происходит задержка натрия. Однако полученный уровень значимости является пограничным, поэтому можно считать, что уровни натрия

в обеих возрастных группах значимо не отличались.

В случае сравнения группы клинически здоровых лиц зрелого возраста 2-го периода, по сравнению с аналогичной возрастной группой пациентов с МГ, было обнаружено статистически значимое снижение уровня натрия в сыворотке крови больных, что характерно для манифестного гипотиреоза: 145 [140; 147] и 136 [135;140] ммоль/л (p(Z) = 0,026).

Наличие возрастных различий лабораторных показателей функции почек у здоровых лиц 1-го и 2-го возрастных периодов подтверждает снижение функциональной способности почки. При проведении ультразвукового исследования почек, ультразвуковой допплерографии почечного кровотока патологии выявлено не было. По результатам проведенной работы у включенных в исследование пациентов глюкоза и белок в моче обнаружены не были.

Возникновению и прогрессированию почечной дисфункции способствует наличие факторов риска: метаболических, интеркуррентных, гемодинамических. Согласно полученным результатам, формированию почечной дисфункции при манифестном гипотиреозе способствует наличие выявленных у пациентов факторов риска – гиперлипидемии и гипонатриемии, наиболее выраженных в группе пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода.

Хемокин CCL5/RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted/Регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток) принадлежит к b-семейству СС-хемокинов, является хемоаттрактантом, регулирует активность и секрецию Т-лимфоцитов. В литературе описаны значительные изменения уровня RANTES в сыворотке крови и моче при различных заболеваниях [2]. В условиях оксидативного стресса и других факторов происходит нарушение фильтрационной способности почек, а затем повышение продукции хемокинов, в том числе и RANTES, в почечных канальцах и мезенхимальных элементах почек. В результате этого в воспаленные участки почек мигрирует большое количество лейкоцитов, преимущественно моноцитов/макрофагов, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов, вызывающих деструкцию клеток канальцев и окружающих их соединительнотканных элементов, приводя к склерозу гломерул и фиброзу интерстициальной ткани [2, 4, 8].

Моноцитарный хемоаттрактивный белок-1 вырабатывается в почках тубулоэпителиальными клетками в ответ на провоспалительные цитокины и протеинурию [7, 9]. MCP-1 повреждает канальцы, а не гломерулы и активирует прилипание моноцитов и макрофагов с последующей инвазией в интерстиций [2], а также способствует окислению ЛПНП в моноцитах, эндотелиальных и васкулярных клетках гладких мышц [8].

Поэтому представляет интерес исследование мочевой экскреции RANTES и MCP-1 как маркеров почечных изменений в группах пациентов с МГ зрелого возраста первого периода 21–35 лет и второго периода 35–50 лет, а также в аналогичных возрастных группах клинически здоровых лиц.

Согласно полученным данным, у пациентов с МГ 1-го и 2-го возрастных периодов концентрации MCP-1 значительно отличаются от таковых у здоровых лиц соответствующих возрастных групп. В группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода выявлено статистически значимое повышение уровня мочевой экскреции MCP-1 по сравнению с группой пациентов 1-го периода: 173,2 [104,1; 214,6] и 112,55 [55,7; 129,8] пг/мл, (p(Z) = 0,001), что также наблюдалось при сравнении группы клинически здоровых лиц 2-го и 1-го возрастных периодов: 123,7 [92,2; 164,5] и 85,5 [69,3; 96,7] пг/мл, (p(Z) = 0,13). Медиана данного показателя превышала верхнюю границу соответствующего референтного интервала только в группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода.

Уровни мочевой экскреции RANTES в группах пациентов с МГ и клинически здоровых лиц зрелого возраста 1-го и 2-го периодов статистически значимо не различались: пациенты – 4,18 [2,47; 6,89] и 6,6 [4,2; 7,8] пг/мл (p(Z) = 0,24); здоровые лица – 4,5 [4,15; 5,5] и 5,8 [3,2; 7,1] пг/мл (p(Z) = 0,44), различий не было выявлено и при сравнении данного показателя в группе здоровых лиц и пациентов с МГ 2-го возрастного периода: 5,8 [3,2; 7,1] и 6,6 [4,2; 7,8] пг/мл (p(Z) = 0,24). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженных изменений в почках при МГ, указывая на функциональный характер нарушения клубочковой фильтрации в группе пациентов с МГ 2-го возрастного периода.

Выводы

1. Функциональное состояние почек у пациентов с МГ характеризуется совокупностью изменений лабораторных показателей, снижением фильтрационной способности и нормальными показателями концентрационной функции почек, наиболее выраженными у пациентов 2-го возрастного периода.

2. У пациентов с МГ зрелого возраста 2-го периода выявлено повышение содержания провоспалительного хемокина MCP-1 в моче, что свидетельствует о формировании тубулоинтерстициальных изменений.

3. Определение уровня мочевой экскреции MCP-1 может быть использовано дополнительно к исследованию гормонального статуса для оценки эффективности заместительной терапии.

Список литературы/References

1. Changes in renal function in primary hypothyroidism / J. Montenegro, O. Gonzalez, R. Saracho [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 1996. – Vol. 27(2). – P. 195–198.

2. Hidaka Y., Amino N. Organ-specific autoimmune diseases and cytokines // Rinsho. Byori. – 1999. – Vol. 47. – P. 335–339.

3. NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S. 17–31.

4. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International. – 1996. – Vol. 3. – P. 13–15.

5. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41(1). – P. 1–12.

6. Roberts C.G., Ladenson P.W. Hypothyroidism // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 793–803.

7. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.

8. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC. Boca Raton. – 1990. – P. 1–364.

Рецензенты:

Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России», г. Москва;

Валеева Ф.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, заведующая курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», Татарстан, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 14.03.2012.

УДК 616.89-008.441.13-06

ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ДЕЛИРИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ПСИХОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА

[2]Паначев И.В., [2]Виноградов Д.Б., [2]Бабин К.А., [1]Синицкий А.И.

[1]ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития», Челябинск, e-mail: biochem2009@yandex.ru;

[2]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая наркологическая больница», Челябинск, e-mail: pail1274@mail.ru

Исследованы особенности свободнорадикального окисления у 35 пациентов, госпитализированных по поводу алкогольного делирия. В ходе исследования больные были разделены на группы «делирий, отягощенный соматоневрологичекой патологией» и «делирий с преобладанием психотического компонента». В изученных образцах крови определены основные параметры перекисного окисления липидов (содержание первичных, вторичных и конечных молекулярных продуктов в гептан-изопропанольных экстрактах исследуемого материала фотометрическим методом) и окислительной модификации белка (уровень карбонилированного белка по реакции с 2,4 – динитрофенилгидразином). При алкогольным делирии с преобладанием психотического компонента наблюдалось увеличение уровня Fe^{2+}/ аскорбат-индуцированного ПОЛ в эритроцитах и в плазме крови и повышение уровня Fe^{+2}/H_2O_2-индуцированного окисления белков, что указывает на дисбаланс в системе антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: алкогольный делирий, свободнорадикальное окисление, галлюцинации

FEATURES FREE-RADICAL OXIDATION IN ERYTHROCYTES AND BLOOD PLASMA IN DELIRIUM TREMENS WITH A PREDOMINANCE OF PSYCHOTIC COMPONENT

[2]Panachev I.V., [2]Vinogradov D.B., [2]Babin K.A., [1]Sinitsky A.I.

[1]Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Chelyabinsk, e-mail: biochem2009@yandex.ru;

[2]Chelyabinsk Regional Clinical Drug Treatment Hospital, Chelyabinsk, e-mail: pail1274@mail.ru

The features of free-radical oxidation in 35 patients hospitalized with alcoholic delirium. In the study, patients were divided into groups of «delirium, burdened somatonevrology pathology» and «psychotic delirium with a predominance of the component». In the studied blood samples of the main parameters of lipid peroxidation (the content of primary, secondary and final molecular products in the heptane – isopropanol extracts of the material under study by the photometric method) and the oxidative modification of protein (protein level by reaction with 2,4 – dinitrophenylhydrazine). In alcoholic delirium with a predominance of psychotic component of the observed increase in Fe^{2+}/ascorbate – induced lipid peroxidation in erythrocytes and plasma and increased levels of Fe^{+2}/H_2O_2 – induced oxidation of proteins, indicating that an imbalance in the antioxidant defense system.

Keywords: delirium tremens, the free-radical oxidation, hallucinations

Алкогольный делирий часто сопровождается галлюцинациями, которые могут быть простыми и сценоподобными по содержанию, при делирии галлюцинации характеризуются полимодальностью: зрительными, тактильными, слуховыми [1; 3]. Алкогольный галлюциноз также характеризуется наличием множественных преимущественно вербальных галлюцинаций, императивного или комментирующего содержания. Возникают бредовые идеи, содержание которых определяется содержанием галлюцинаций [4; 9; 10]. Метаболической основой возникновения алкогольного психоза является накопление ацетальдегида, который, взаимодействуя с серотонином, приводит к образованию тетрагидроизохинолинов и бета-карболинов, обладающих галлюциногенными свойствами [1; 6]. Ацетальдегид-индуцированная продукция галлюциногенов может сопровождаться развитием окислительного стресса.

Поэтому мы посчитали целесообразным определить особенности свободно-радикального окисления у больных с алкогольным делирием с преобладанием психотического компонента.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторному исследованию подверглись 35 больных мужского пола в возрасте 23–55 лет с алкоголизмом 2–3 стадии, госпитализированных по поводу алкогольного делирия (F.10.40. – F.10.43). В ходе исследования больные были разделены на группы «делирий, отягощенный соматоневрологичекой патологией» и «делирий с преобладанием психотического компонента». Равновозрастную контрольную группу составили 10 мужчин, не состоящие на учёте у врача-нарколога. По методике И.А. Волчегорского и соавторов [2] в крови определялось содержание первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и сопряжённые триены) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Содержание конечных продуктов ПОЛ – Шиффовых оснований определялось по методике Е.И. Львовской

и соавторов [7]. Содержание карбонилированных белков в плазме крови определяли по методике Е.Е. Дубининой [5]. Данные обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики и выражались в виде среднеарифметической (*M*) и ее стандартной ошибки (*m*). Для оценки различий в средних тенденциях использовали критерий Манна–Уитни (*U*).

Результаты исследования и их обсуждение

При алкогольном делирии с преобладанием психотического компонента наблюдалось увеличение уровня Fe^{2+}/аскорбат – индуцированного ПОЛ в эритроцитах и в плазме крови (таблица). По уровню Fe^{2+}/аскорбат-индуцированного ПОЛ оценивается окисляемость липидов, которая, в свою очередь, определяется уровнем ненасыщенных ацилов, являющихся основными субстратами для переокисления. Соответственно мощность антиоксидантной защиты клетки определяется уровнем окисляемости, отражающим «экранирование» ненасыщенных связей в липидах. Поэтому факт усиления Fe^{2+}/аскорбат-индуцированного ПОЛ в эритроцитах в группе пациентов с преобладанием психотического компонента, характеризуется увеличением эффективности действия липофильных антиоксидантов. С этим положением хорошо согласуются данные по базальному уровню ПОЛ. При алкогольном делирии с преобладанием психотического компонента отмечено снижение содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов в эритроцитах, а также изопропанол-растворимых диеновых конъюгатов в плазме крови по сравнению с контролем (таблица). Важно отметить, что у больных алкогольным делирием с преобладанием психотического радикала более низкое содержание гептан-растворимых диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований отмечено по сравнению с больными алкогольным делирием, отягощенным соматоневрологичекой патологией. Об усилении антиоксидантной защиты свидетельствует факт повышенной активности каталазы крови в группе пациентов с преобладанием психотического компонента по сравнению с контрольной группой (таблица). Тем не менее этого уровня активации антиоксидантной защиты недостаточно для предупреждения характерного для алкогольного делирия усиления активации окисления белков. Так, в данной когорте больных наблюдалось увеличение содержания окисленных в системе Фэнтона белков при одновременном увеличении содержания карбонилированных белков на базальном уровне. Важно отметить, у больных алкогольным делирием с преобладанием психотического компонента более высокий уровень индуцированного Fe^{2+}/H_2O_2 – окисления белков отмечен также и по сравнению с больными алкогольным делирием, отягощенным соматоневрологической патологией. Причём у пациентов данной группы напротив наблюдалось снижение Fe^{2+}/H_2O_2 – индуцированного карбонилирования по сравнению с контролем. Следовательно, для делирия с преобладанием психотического компонента характерно более масштабное окисление белков, чем при алкогольном делирии, отягощенном соматоневрологической патологией.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что активация свободно-радикального окисления при алкогольном делирии затрагивает исключительно окисление белков. Скорее всего, вследствие повышенной эффективности липофильных антиоксидантов, атака свободных радикалов направлена преимущественно на протеины и не затрагивает при этом ненасыщенные ацилы в липидных субстратах. Вполне возможно, что низкий уровень ПОЛ у больных алкогольным делирием с преобладанием психотического компонента также обусловлен сниженным поступлением в ткани ненасыщенных жирных кислот, которые являются основными субстратами переокисления. И в эритроцитах, и в плазме крови наблюдалось снижение содержания гептан-растворимых диеновых конъюгатов, а также изопропанол-растворимых кетодиенов и сопряжённых триенов. Факт сниженного содержания гептан-растворимых продуктов ПОЛ хорошо согласуется с данными о дефиците полиненасыщенных жирных кислот в эритроцитах при некоторых психических заболеваниях. В частности, у больных шизофренией обнаружено сниженное содержание арахидоновой и линолевой кислот, уменьшение величины индекса ненасыщенности, отражающего среднее число двойных связей в молекулах жирных кислот, с одновременным увеличением упорядоченности липидных молекул в мембране [1]. Это может быть связано с нарушением поглощения ненасыщенных жирных кислот мембраной эритроцита. Кроме того, у больных с алкогольным делирием возможно нарушение всасывания ненасыщенных жирных кислот в желудочно-кишечном тракте. По-видимому, с этим обстоятельством связано снижение содержания гептан-растворимых продуктов ПОЛ не только в мембранах эритроцитов, но и в плазме крови.

Содержание продуктов окисления липидов и белков в плазме крови и в эритроцитах при алкогольном делирии с преобладанием психотического радикала

Показатель	Контроль (n = 10)	Делирий с преобладанием психотического компонента (n = 14)	Делирий с преобладанием соматоневрологических расстройств (n = 21)
Каталаза (кат/гр Hb/мин)	0,55 ± 0,064	0,94 ± 0,065 $P_{1,2}$ = 0,007U	0,88 ± 0,031 $P_{1,3}$ = 0,007U
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза) эритроциты	1,03 ± 0,06	0,88 ± 0,06 $P_{1,2}$ = 0,047U	0,98 ± 0,02
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза) плазма	0,81 ± 0,034	0,67 ± 0,055 $P_{1,2}$ = 0,013U	1,08 ± 0,5 $P_{2,3}$ = 0,032 U
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза) плазма	0,71 ± 0,015	0,67 ± 0,032 $P_{1,2}$ = 0,023U	0,62 ± 0,022
Шиффовы основания (гептановая фаза) плазма	0,08 ± 0,003	0,05 ± 0,001 $P_{1,2}$ = 0,047U	0,1 ± 0,001 $P_{2,3}$ = 0,047 U
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза, индукция Fe^{+2}/аскорбат) эритроциты	1,14 ± 0,007	1,49 ± 0,015 $P_{1,2}$ = 0,047U	1,19 ± 0,034 $P_{2,3}$ = 0,032 U
Диеновые конъюгаты (изопропанольная фаза, индукция Fe^{+2}/аскорбат) плазма	1,13 ± 0,05	1,46 ± 0,25 $P_{1,2}$ = 0,04U	1,13 ± 0, 034 $P_{2,3}$ = 0,047 U
Карбонилированные белки, индукция Fe^{+2}/H_2O_2 (мкМ / г белка) плазма	81,23 ± 4,13	94,12 ± 5,45 $P_{1,2}$ = 0,043U	76,21 ± 9,34 $P_{2,3}$ = 0,008U

Примечание. Количество продуктов ПОЛ выражено в единицах индекса окисления E_{232}/E_{220} – первичные, E_{278}/E_{220} – вторичные продукты ПОЛ U – статистически значимые отличия (непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

Выводы

1. Алкогольный делирий с преобладанием психотического компонента отличается от алкогольного делирия с соматоневрологичекой патологией более высоким уровнем Fe^{2+}/аскорбат-индуцированного ПОЛ и более низким базальным уровнем липопероксидации.

2. Алкогольный делирий с преобладанием психотического компонента характеризуется повышенным уровнем Fe^{+2}/H_2O_2-индуцированного окисления белков, в то время как для алкогольного делирия с соматоневрологичекой патологией характерно снижение значения этого показателя.

Список литературы

1. Альтшулер В.Б., Абдуллаев Т.Ю. Клинические особенности алкоголизма у больных с патологией печени // Вопросы наркологии. – 2001. – №1. – С. 33–41.

2. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 127–131.

3. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий: руководство для врачей / А.Г. Гофман, А.П. Музыченко, Г. Энтин и др. – М.: РГМУ, 1999. – 106 с.

4. Кекелидзе З.И., Земсков А.М., Филимонов Б.А. Тяжёлый алкогольный делирий // Русский медицинский журнал. – 1998. – т. 6, №2. – С. 103–108.

5. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов и др. // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 41. – С. 24–26.

6. Ковалёв И.Е., Ковалёв Н.Е., Селезнёв Н.Г. Реакция ацетелирования при хроническом алкоголизме // Журнал нейропатологии и психиатрии им С.С.Корсакова. – 1984. – т. 84, №2. – С. 232–234.

7. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1991. – №4. – С. 92–94.

8. Острая алкогольная полиневропатия / И.А. Строков, В.В. Алексеев, И.В. Айзенберг, А.В. Володина // Неврологический журнал. – 2004. – №1. – С. 45–50.

9. Bunai Y., Akaza K., Jiang W.X., Nagai A. Fatal hyperthermia associated with excited delirium during an arrest // Leg Med .Tokyo. – 2008. – №6. –P. 306–309.

10. Gleason O.C. Delirium // Am. Fam. Physician. – 2003. – №67–5. – P. 1027–1034

References

1. Altshuler, V.B., Abdullaev, T.YU. Voprosy narkologii – Problems of Drug Abuse, 2001, no. 1, pp. 33–41.

2. Volchegorsky, I.A., Nalimov, A.G., Yarovinsky, B.G., Lifshits, R.I. Voprosy meditsinskoy khimii – Problems of medical chemistry, 1989, no. 1, pp. 127–131.

3. Gofman, A.G., Muzychenko, A.P., Entin, G.M. Lekarstvennye sredstva v klinike alkogolizma i narkomanii: Rukovodstvo dlya vrachey [Drugs in the clinic of alcoholism and drug addition: a guide for physicians]. Moscow, RGMU, 1999. 106 p.

4. Kekelidze, Z.I., Zemskov, A.M., Filimonov, B.A. Russkiy meditsinskiy zhurnal –Russian Journal of Medicine, 1998, vol. 6, no. 2, pp. 103–108.

5. Dubinina, E.E., Burmistrov, S.O., Khodov, D.A. Voprosy meditsinskoy khimii – Problems of medical chemistry, 1995, no. 41, pp. 24–26.

6. Kovalev, I.E., Kovalev, N.E., Seleznev, N.G. Zhurnal neyropatologii i psikhiatrii im S.S.Korsakova – Journal of Neuropatology and Psychiatry of S.S. Korsakov, 1984, vol. 84, no. 2, pp. 232–234.

7. Lvovskaya, E.I., Volchegorsky, I.A., Shemyakov, S.E., Lifshits, R.I. Voprosy meditsinskoy khimii – Problems of medical chemistry, 1991, no. 4, pp. 92–94

8. Strokov, I.A., Aleksyeev, V.V., Ayzenberg, I.V., Volodina, A.V. Nevrologichesky zhurnal –Journal of Neurology, 2004, no. 1, pp. 45–50.

9. Bunai,Y., Akaza, K., Jiang, WX., Nagai, A. Leg Med .Tokyo, 2008, no.6, pp. 306-309.

10. Gleason, OC. Am. Fam. Physician, 2003, no. 67, pp. 1027–1034.

Рецензенты:

Кривулин Е.Н., д.м.н., профессор кафедры психиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», г. Челябинск;

Цейликман О.Б., д.м.н., профессор кафедры адаптивной физической культуры и медико-биологической подготовки ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 27.02.2012.

УДК [616.155.194-002.151-005.1-06:612.111/.112:612.127.2]-07(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СООТНОШЕНИЙ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Садчиков Д.В., Хоженко А.О.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: ahozhenko@gmail.com

Несмотря на то, что проблема постгеморрагической анемии достаточно хорошо изучена, вопрос о возможном влиянии взаимоотношений форменных элементов на кислородтранспортную функцию крови остается неясным. Целью исследования являлась оценка влияния межклеточных соотношений форменных элементов крови на ее кислородтранспортную функцию. Было проанализировано 93 случая постгеморрагической анемии вследствие массивной кровопотери из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После получения первичной информации больные были разделены на группы методом кластерного анализа на основе соотношения количеств эритроцитов и лейкоцитов. Изучались динамика клеточного состава, показатели кислородного обмена, частота осложнений, исходы лечения. Больные с пониженным эритроцитарно-лейкоцитарным соотношением имеют больше гнойно-септических осложнений, а также проявляют тенденцию к более высокой летальности и более длительному нахождению в отделениях интенсивной терапии в сравнении с остальными. У них также снижено содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Полученные результаты можно интерпретировать как влияние межклеточных соотношений на кислородтранспортную функцию крови. Поддержание адаптивных межклеточных соотношений в ходе трансфузионной терапии может быть целесообразным с точки зрения оптимизации транспорта кислорода.

Ключевые слова: лейкоциты, эритроциты, межклеточные соотношения, транспорт кислорода

THE LINKAGE OF INTERCELLULAR RELATIONS AND OXYGEN TRANSPORT BY BLOOD IN PATIENTS WITH POSTHEMORRHAGIC ANEMIA

Sadchikov D.V., Khozhenko A.O.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: ahozhenko@gmail.com

Despite the fact that the problem of posthemorrhagic anemia is well-studied, the relationship between proportion of blood cells and its capability to carry oxygen still remains unclear. The aim of research was to assess the effect of intercellular relations in blood on the oxygen transport. We carried out the analisys of 93 cases of posthemorrhagic anemia due to massive bleedings from the upper parts of gastrointestinal tract. Cluster analisys of obtained primary data distributed these cases into three groups, according to proportion of red and white blood cells. The study tested quantity of blood cells, number of parameters of oxygen transport, as well as the rate of complications and outcomes. We found that patients with decreased erythrocyte-leukocyte proportion tend to stay longer in intensive care unit and in hospital. They have lower oxygen content in blood and also more infectious complications in comparison with other patients. Obtained results show that intercellular relations in blood can affect oxygen transport in these patients. Maintaining the adaptive intercellular relations in blood in order to improve oxygen transport during infusion therapy is likely to be the sensible measure.

Keywords: white blood cells, red blood cells, intercellular relations, oxygen transport

Массивная кровопотеря представляет собой одно из самых распространённых повреждений организма человека на всём пути эволюции. Наряду с этим, проблема не утрачивает актуальности и в наши дни [1]. По свидетельству зарубежных авторов, в последние годы массивная кровопотеря вследствие тяжелой травмы вышла на первое место в мире среди причин смерти у молодых [6]. В Российской Федерации частота встречаемости острой кровопотери не имеет тенденции к снижению [2].

На третьи сутки после кровотечения основным фактором, определяющим тяжесть состояния пациента с острой кровопотерей, становится постгеморрагическая анемия [8]. Несмотря на значительную толерантность организма к анемии, ее наличие обусловливает ухудшение доставки кислорода [10] и потребления его тканями, что приводит к замедлению репаративных процессов [5], а у отдельных категорий больных (например, у больных тяжелыми формами ИБС, тяжелой черепно-мозговой травмой) может определять исход [3, 7].

Проблема постгеморрагической анемии и ассоциирующейся с ней гипоксии тканей все еще далека от разрешения. Имеющиеся на настоящий момент исследования по этой проблеме в основном сконцентрированы вокруг объема циркулирующей крови, количества эритроцитов и содержания гемоглобина в единице объема крови [4]. На оценке этого аспекта основывается и общепринятый подход к интенсивной терапии массивной кровопотери: показания к гемотрансфузии базируются и ограничиваются состоянием центральной гемодинамики и количественными параметрами красной крови [9].

Однако за рамками внимания исследователей остается вопрос о взаимном влиянии

кислородтранспортной функции красных клеток крови и содержания в крови других форменных элементов. Это противоречит системному подходу в оценке постгеморрагических изменений клеточного компонента крови, а значит, снижает эффективность их интенсивной терапии. В связи с этим исследование количественных отношений эритроцитов и лейкоцитов при массивной кровопотере представляет определенный интерес.

Цель исследования: повышение оценки транспорта кислорода кровью у больных с постгеморрагической анемией на основе изучения влияния эритроцитарно-лейкоцитарных межклеточных отношений на кислородтранспортную функцию эритроцитов.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 93 пациента с постгеморрагической анемией вследствие состоявшейся массивной кровопотери из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, находившиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Все пациенты – мужского пола, в возрасте от 25 до 55 лет. В исследуемую выборку входили больные с кровотечением из язв двенадцатиперстной кишки (42 чел.), язв желудка (24 чел.), вследствие синдрома Меллори-Вейсса на фоне острой алкогольной интоксикации (27 чел.). Средний возраст исследуемой выборки составлял 43 года, медиана – 48 лет. В среднем время от появления симптоматики кровотечения до момента поступления в клинику равнялось восьми часам.

Критериями исключения были гематологические и гнойно-воспалительные заболевания в момент поступления, хроническая дыхательная и сердечная недостаточность, рецидивы кровотечения или оперативное вмешательство в ходе наблюдения.

Пробы крови забирались из центральной вены и лучевой артерии трехкратно: при поступлении, на третьи сутки и на пятые сутки от поступления больных в стационар. Исследовалось количество форменных элементов в единице объема крови, концентрация гемоглобина, гематокритная величина на аппарате Sysmex KX-21N (Великобритания). Лейкоцитарная формула определялась при световой иммерсионной микроскопии методом Шиллинга, с окраской препарата по Романовскому – Гимзе.

В план обследования входили также измерение насыщения кислородом гемоглобина артериальной (SaO_2) и венозной (SvO_2) крови, напряжения кислорода в артериальной (paO_2) и венозной (pvO_2) крови на аппарате Ciba-Corning (Великобритания). Разброс значений pH и pCO2 у больных исследуемой группы не превышал 10%. Исходя из этих показателей, вычислялись кислородная емкость крови (КЕК), содержание кислорода в артериальной (Ct_aO_2) и венозной (Ct_vO_2) крови и разница между ними ($\Delta Ct_{a-v}O_2$). Определялся показатель pO_2 50 методом Severinghaus (1973). Также оценивалось количество осложнений и выживаемость с целью определить влияние выявленных изменений на эффективность интенсивной терапии.

Полученные данные описывались при помощи непараметрических методов статистики: медианы Me, интерквартильного интервала Q_3-Q_1. Вид статистического распределения полученных первичных данных верифицировался при помощи критерия Шапиро-Уилка. С целью статистической обработки использовались для выявления корреляции – критерий ранговой корреляции Спирмена, для оценки различий между группами – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Уилкоксона. Результаты считались достоверными при значениях $p < 0{,}05$.

Методом кластерного анализа с использованием k-средних были выделены три группы пациентов на основе частного от количества эритроцитов и количества лейкоцитов в крови – эритроцитарно-лейкоцитарного индекса (ЭЛИ). В группу сравнения входили больные с медианным значением индекса – 302,1 (44 чел), в первую группу – больные с повышенным ЭЛИ – 570,8 (23 чел), во вторую группу – со сниженным значением ЭЛИ – 133,3 (26 чел). Сформированные группы были сопоставимы по проводимой терапии и, в частности, по среднему объему переливаемой эритромассы (600 ± 84 мл/чел.) и сроку ее хранения (18 ± 5 сут).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов при поступлении выявлялась анемия различной выраженности: медиана числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокритной величины в первой группе была выше, чем во второй ($p < 0{,}05$) (табл. 1).

Таблица 1

Клеточный состав крови больных исследуемых групп при поступлении

Показатель	Группа сравнения при поступлении, Me (Q_3-Q_1)	Первая группа при поступлении, Me (Q_3-Q_1)	Вторая группа при поступлении, Me (Q_3-Q_1)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	3,11 (1,06)	3,18 (0,43)	1,76(1,27)
Гемоглобин, г/л	98 (13)	106 (11)	57 (31)
Гематокрит, %	29 (9)	30 (3)	15,6 (13)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	210,5 (78,5)	192 (42)	166 (12)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	9,4 (3,83)	5,8 (0,75)	15,2 (2,4)
Процент палочкоядерных лейкоцитов	7 (5,2)	10 (4)	9 (1)
Процент сегментоядерных лейкоцитов	70 (9)	73 (6)	72 (18)
Процент моноцитов	3 (4)	3 (2)	5 (4)
Процент лимфоцитов	17 (9)	14 (8)	11 (6)

На третьи сутки во всех группах снижалось количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокритная величина на фоне проводимого лечения. Динамика количества лейкоцитов в сторону уменьшения отчетливо ($p < 0,05$) прослеживалась лишь для второй группы, в то же время в группе сравнения и в первой группе изменения количества лейкоцитов места не имели.

На пятые сутки во всех группах возникала тенденция к увеличению концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов; различия в структуре лейкоцитарной формулы между группами уменьшались.

ЭЛИ, при поступлении имевший достоверные различия между группами, на третьи сутки таковых не демонстрировал. К пятым суткам лишь группа 1 была достоверно отлична от группы сравнения и группы 2. Несмотря на малую достоверность, прослеживается тенденция к сохранению паттерна ЭЛИ (рис. 1).

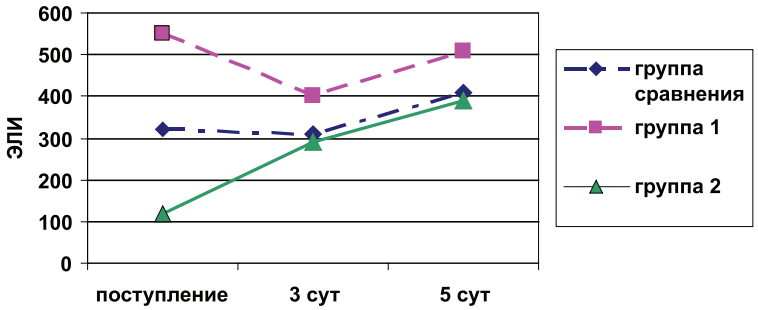


Рис. 1. Динамика ЭЛИ у больных исследуемых групп

При поступлении все группы были сопоставимы по насыщению артериальной крови кислородом. Вторая группа отличалась сниженной кислородной емкостью крови по сравнению с первой, и группой сравнения ($p > 0,05$). Содержание кислорода в артериальной крови во второй группе также было значимо и достоверно ниже, чем в первой группе и группе сравнения. Содержание кислорода в венозной крови больных первой группы было незначимо выше относительно группы сравнения, и значимо выше, чем во второй ($p < 0,05$). Артериовенозная разница не различалась значимо между группами (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кислородного обмена у больных исследуемой выборки при поступлении

Показатель	Группа сравнения, Me (Q_3-Q_1)	Группа 1, Me (Q_3-Q_1)	Группа 2, Me (Q_3-Q_1)
SaO_2, %	97 (3,3)	96 (2)	95 (3)
SvO_2, %	75 (8)	74 (8)	75 (6)
paO_2, мм рт ст	78,5 (13,25)	79 (4)	72 (13,5)
pvO_2, мм рт ст	54 (9)	60 (15)	65 (12)
КЕК, мл/л	131,32 (67)	142 (14,74)	76,38 (41,54)
Ct_aO_2, мл/л	96,40 (48,55)	99 (18,6)	76 (23,1)
Ct_vO_2, мл/л	69,15 (8,8)	73,2 (16)	53 (10)
$\Delta Ct_{a\text{-}v}O_2$, мл/л	27,25 (3,2)	25,8 (3,8)	23 (1,4)

На третьи сутки в кислородном статусе происходили следующие изменения: кислородная емкость крови снижалась в первой группе – 105,86 (30,15) мл/л и группе сравнения – 108,54 (24,79) мл/л, в то время как во второй группе она возрастала – 115,24 (26,8) мл/л; в результате наблюдалась тенденция к унификации групп и значимость различий по этому показателю терялась ($p < 0,05$). По содержанию кислорода в артериальной крови группы более не различались: в группе сравнения 98,46 (16,8) мл/л, в первой группе – 101,2 (21,4) мл/л, во второй – 96,35 (17,5) мл/л.

На пятые сутки описанные тенденции не претерпевали изменений.

Показатель pO_2 50 характеризовался довольно малым диапазоном изменений, не имея достоверных различий между группами на всех этапах исследования (рис. 2).

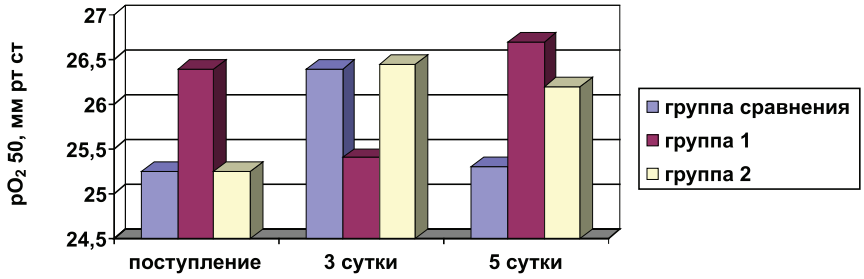


Рис. 2. Значения показателя pO_2 50 у больных исследуемых групп

В ходе корреляционного анализа обнаружена сильная позитивная корреляция между процентным содержанием лимфоцитов и содержанием кислорода в артериальной крови ($r = 0,81$, $p < 0,05$), а также абсолютным числом лимфоцитов и содержанием кислорода в артериальной крови ($r = 0,81$, $p < 0,05$). Эта тенденция сохранялась на всех трех этапах исследования, не демонстрируя отчетливого усиления или ослабления.

Также была отмечена объяснимая сильная корреляция между показателями кислородной емкости крови, содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Однако корреляции показателей красной крови с артериовенозной разницей обнаружено не было.

Число зарегистрированных гнойно-септических осложнений было достоверно выше в группе 2 (табл. 3).

Таблица 3

Гнойно-септические осложнения у больных исследуемых групп

Осложнение	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2
Пневмония, число случаев	4	2	7
Абсцессы мягких тканей, число случаев	–	–	2
Сепсис, число случаев	–	–	1

Исследуемые группы имели различия и по срокам госпитализации и пребыванию в ОРИТ: больные группы 2 находились в стационаре ($p < 0,05$) и ОРИТ ($p > 0,05$) дольше, а также имели летальность ($p > 0,05$) выше по сравнению с больными других групп. Различия в летальности между группами не были достоверными (табл. 4).

Таким образом, у больных хирургического профиля с тяжелой постгеморрагической анемией выявлены количественные взаимоотношения форменных элементов крови, не укладывающиеся в единый механизм.

Таблица 4

Летальность у больных исследуемых групп

	Группа сравнения 1	Группа 1	Группа 2
Летальность, %	10	8	12
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	4	2	5
Длительность госпитализации, сут	12	11	16

Отражающий соотношение эритроцитов и лейкоцитов ЭЛИ может изменять свое значение как за счет числителя, так и за счет знаменателя. В исследуемой выборке ЭЛИ имел объяснимую тенденцию к снижению при более выраженной анемии ($r = –0,85$). Однако число лейкоцитов у больных исследуемых групп обратно коррелировало с числом эритроцитов ($r = –0,73$). Это свидетельствовало о стереотипности ответа обеих составляющих ЭЛИ на анемию. Корреляционный анализ выявил слабую связь содержания кислорода и числа лейкоцитов ($r = –0,39$, $p > 0,05$). Однако взаимосвязь содержания кислорода в крови с ЭЛИ ($r = 0,94$, $p < 0,05$) более тесная, чем с количеством лейкоцитов, и даже эритроцитов ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Это указывает на значение межклеточных соотношений в крови как самостоятельного фактора, оказывающего влияние на ее кислородтранспортную функцию.

Понижение ЭЛИ, независимо от абсолютных значений числителя и знаменателя, у больных достоверно связано со значительным снижением содержания кислорода в артериальной и венозной крови. При этом газотранспортная функция гемоглобина, согласно показателю pO_2 50, остается неизменной. Не меняется артериовенозная разница по кислороду, что свидетельствует о стабильности центральной гемодинамики и потребления кислорода.

Описанные взаимоотношения между эритроцитами и лейкоцитами у больных

с тяжелой постгеморрагической анемией не связаны достоверно с летальностью, однако имеют влияние на частоту гнойно-септических осложнений.

Повышение индекса относительно медианного значения создает тенденцию к повышению содержания кислорода в артериальной крови, что будет уточнено в последующих исследованиях.

В дальнейших исследованиях, кроме того, планируется изучить механизм причинно-следственной связи между ЭЛИ и содержанием кислорода в артериальной крови, а также активность лейкоцитов при различных значениях ЭЛИ и pO_2 50.

Выводы

Содержание кислорода в артериальной и венозной крови больных с тяжелой постгеморрагической анемией прямо пропорционально значению эритроцитарно-лейкоцитарного индекса.

Полученные данные можно трактовать как результат влияния межклеточных взаимоотношений в системе крови на кислородтранспортную функцию эритроцитов. Установленные факты не укладываются в рамки общеизвестных механизмов кислородтранспортной функции гемоглобина, что подтверждает и отсутствие связи показателя pO_2 50 с эритроцитарно-лейкоцитарным индексом.

С клинической точки зрения, полученные результаты могут свидетельствовать о целесообразности сохранения адаптивных взаимоотношений форменных элементов в процессе инфузионно-трансфузионной терапии.

Список литературы

1. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулутко, С.А. Васильев. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.

2. Интенсивная терапия: национальное руководство; под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 960 с.

3. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: Медицина, 2005. – 352 с.

4. Corwin H.L. Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill// Semin. Dial. – 2006. – Vol. 19, №6. – P. 513–516.

5. Patel M.S., Carson J.L. Anemia in the preoperative patient // Med. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 93, №5. – P. 1095–-1104.

6. Ribeiro M.A. Jr., Epstein M.G., Alves L.D. Volume Replacement in Trauma// Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg. – 2009. – Vol. 15, №4. – P. 311–316.

7. Shander A. Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications// Surgery. – 2007. – Vol. 142, №4. – P. 20–25.

8. Shermock K.M., Horn E., Rice T.L. Erythropoietic agents for anemia of critical illness// Am. J. Health Syst. Pharm. – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 540–546.

9. Spahn D.R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology – 2010. – Vol. 113, № 2. – P. 482–495.

10. Tsui A.K. Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle/ A.K. Tsui, N.D. Dattani, P.A. Marsden, M.H. El-Beheiry, H.P. Grocott, E. Liu, G.P. Biro, C.D. Mazer, G.M. Hare // Can. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 57, № 8. – P. 779–791.

References

1. Gelfand, B.R., and A.I. Saltanov. *Intensivnaya terapiya: natsional'noe rukovodstvo* [Intensive Care: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Print.

2. Tsarenko, S.V.. *Neiroreanimatologiya: Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovoy travmy* [Neuroreanimatology: Intensive care in neurotrauma]. Moscow: Medicine, 2005. Print.

3. Vorobiev, A.I., V.M. Gorodetsky, E.M. Shulutko, and S.A. Vasiliev. *Ostraya massivnaya krovopoterya* [Acute massive blood loss]. Moscow: GEOTAR-MED, 2001. Print.

4. Corwin H.L. *Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill – Semin. Dial*. 2006. Vol. 19. no. 6. pp. 513–516.

5. Patel M.S., Carson J.L. *Anemia in the preoperative patient – Med. Clin. North. Am.* 2009. Vol. 93. no. 5. pp. 1095–1104.

6. Ribeiro M.A. Jr., Epstein M.G., Alves L.D. *Volume Replacement in Trauma – Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg.* 2009. Vol. 15. no. 4. pp. 311–316.

7. Shander A. *Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications – Surgery*. 2007. Vol. 142. no. 4. pp. 20–25.

8. Shermock K.M., Horn E., Rice T.L. *Erythropoietic agents for anemia of critical illness – Am. J. Health Syst. Pharm*. 2008. Vol. 65. no. 6. pp. 540–546.

9. Spahn D.R. *Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology*. 2010. Vol. 113. no. 2. pp. 482–495.

10. Tsui A.K. *Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle* / A.K. Tsui, N.D. Dattani, P.A. Marsden, M.H. El-Beheiry, H.P. Grocott, E. Liu, G.P. Biro, C.D. Mazer, G.M. Hare – Can. J. Anaesth. 2010. Vol. 57. no. 8. pp. 779–791.

Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ», г. Саратов;

Дубошина Т.Б., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.

УДК 616.13-004.6-097-06

К ВОПРОСУ ОБ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

[1]Турмова Е.П., [2]Силаев А.А., [1]Домжалов И.Г., [1]Громовой Р.М.

[1]ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Владивосток, e-mail: patphis-vl@mail.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Иркутск, e-mail: silaevaa@mail.ru

Проведен анализ показателей содержания TNF-α, его растворимого рецептора (TNF R II), общей оксидантной и антиоксидантной активности у 114 пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне коронарного атеросклероза. Выявлено увеличение уровня общей оксидантной активности и содержания TNF RII у пациентов с ишемической болезнью сердца. Высокий уровень TNF RII превалировал у пациентов с нестабильным течением стенокардии. В период от 6 до 12 месяцев после инфаркта миокарда (ИМ) наблюдается наиболее выраженная активация прооксидантов и истощение антиоксидантов. Отмечено увеличение TNF RII при пограничном увеличении общего холестерина и повышение значений TNF-α при высоком его уровне. При умеренном увеличении уровня триглицеридов и общего холестерина зафиксирован наиболее низкий уровень показателей общей антиоксидантной активности и высокие значения оксидантов крови. Однако отсутствие корреляционной связи между этими показателями требует дальнейшего изучения патогенеза атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, цитокины, оксидантная активность крови

TO QUESTION ABOUT IMMUNE MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS

[1]Turmova E.P., [2]Silaev A.A., [1]Domjalov I.G., [1]Gromovoy R.M.

[1]State budgetary comprehensive enterprise of highest professional education Vladivostok State medical university, Vladivostok, e-mail: patphis-vl@mail.ru;
[2]State budgetary comprehensive enterprise of highest professional education Irkutsk State medical university, Irkutsk, e-mail: silaevaa@mail.ru

The analysis of oxidative activity, TNF- α, soluble receptor TNF- α – (TNF R II), general oxidative and anti oxidative activities is performed at 114 patients with ischemic illness of heart because of coronary atherosclerosis. The increase of TNF RII and general oxidative activity is revealed at patients with ischemic illness of the heart. High level of TNF RII was connected with unstable current of stenocardia. The most expressed activation of oxidants and an exhaustion of antioxidants is observed during from 6 till 12 month after the myocardial infarction. Increasing of TNF RII at the moderate level of cholesterol and increasing of TNF-α at high ones level is estimated. The lowest level of parameters of antioxidative activity and high values of oxidative index in blood serum is fixed at the increased level of triglycerides and general cholesterol. That can serve as early display of lipoid toxicity and as activation of apoptosis of cells during oxidizing stress. However absence of correlation communication between these parameters demands the further studying of pathogenesis of an atherosclerosis.

Keywords: an atherosclerosis, cytokines, oxidative and antioxidative activity of blood

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин общей смертности во всех развитых странах мира. В России их доля составляет 55,4%. В США ежегодно фиксируется 1,2 млн коронарных событий (примерно 1 случай острого коронарного синдрома в 26 секунд и 1 смерть в минуту). Основной причиной развития подобных осложнений является атеросклероз коронарных артерий [3, 6]. В настоящее время считают, что окислительный стресс является универсальным механизмом клеточных повреждений, приводящих к развитию разнообразных патологических процессов [2]. При этом главным является дозированность окислительного стресса, т.е. необходимость активации защитных систем без выраженного истощения клеточных ресурсов, срыва адаптации к новым условиям среды и повреждения артериальной стенки [6].

Известно, что около 50% всех инфарктов и инсультов происходят у людей с нормальным уровнем липидов крови, однако у этих людей повышен уровень маркеров воспаления и провоспалительных интерлейкинов (IL) [3]. TNFα – является мощным паракринным и аутокринным медиатором воспаления и иммунного ответа. Этот цитокин усиливает адгезию эндотелиальных клеток [3, 7, 8, 9]. Положительная связь TNF-α с содержанием общего холестерина (Хс), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и инсулинорезистентностью позволяют рассматривать его как фактор риска атеросклероза [5, 7]. Однако в работе Рагино Ю.И., (2009) установлено, что у большинства пациентов с коронарным атеросклерозом (у 60%, против 40%, $p < 0{,}004$), уровень TNF-α в сыворотке крови не был повышен. Увеличение содержания TNF-α отмечалось преимущественно на ранних

стадиях атеросклероза, когда еще нет выраженных клинических проявлений заболевания и его осложнений [3]. Известно, что через рецептор TNF R II типа, TNF-α стимулирует пролиферацию Т-клеток. В то же время растворимые рецепторы TNF R I и TNF R II связывают TNF-α и действуют как ингибиторы его биологической активности [5,10]. При низких концентрациях TNF-α, растворимый рецептор TNF II типа стимулирует миграцию и пролиферацию натуральных киллеров и эпителиальных клеток, тогда как высокая концентрация TNF-α ингибирует оба эти эффекта TNFR2 [10].

Целью исследования явилось оценить содержание TNF-α, его растворимого рецептора (TNF R II), общую оксидантную и общую антиоксидантную активность крови в патогенезе ишемической болезни сердца на фоне коронарного атеросклероза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 114 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне атеросклероза коронарных артерий. Исследования проводились в кардиохирургическом центре ККБ № 1, г. Владивостока. Пациенты были мужского пола. Из них 68 человек были в возрасте 60–74 года, 42 человека – 45–59 лет, 1 человек – 35–44 лет и 3 человека в возрасте 75–89 лет. В зависимости от течения ИБС у 87 пациентов (76,31 %) регистрировалась стабильная стенокардия напряжения: 2 функционального класса (ст. 2 ф.к.) – у 23 чел. (20,17 %), 3 функционального класса (ст. 3 ф.к.) – у 57 человек (50 %) и 4 функционального класса (ст. 4 ф.к.) – у 7 человек (6,14 %). Нестабильная стенокардия наблюдалась у 27 чел. (23,69), из них у 15 (55,55 %) отмечалась ранняя постинфарктная стенокардия. ИМ в анамнезе регистрировался у 89 пациентов (78,07 %). У 9 из них (10,11 %) интервал времени после ИМ составлял до 3 месяцев, у 15 пациентов (16,85 %) – от 3 до 6 месяцев, у 17 пациентов (19,10 %) – от 6 до 12 месяцев, у 48 пациентов (53,94 %) – более 12 месяцев. У 25 (21,93 %) пациентов не было ИМ в анамнезе. В зависимости от изменений липидного спектра, распределение пациентов осуществляли следующим образом: нормальный уровень холестерина (Хс) и/или триглицеридов (ТГ) (Хс < 5,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л), умеренно повышеный уровень Хс и/или ТГ (Хс = 5,2–6,1 ммоль/л; ТГ = 1,7–2,2 ммоль/л), высокий уровень Хс и/или ТГ (Хс > 6,2 ммоль/л, ТГ > 2,3–5,7 ммоль/л). Контрольную группу составили 25 человек, сопоставимого с пациентами пола, возраста, с нормальными показателями холестерина, без артериальной гипертензии и ИБС.

TNF-α, TNF R II в сыворотке крови производили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов «R&D Diagnostics Inc.», USA. Определение общей оксидантной (ООА) и общей антиоксидантной (АОА) активности в сыворотке крови пациентов проводили спектрофотометрическим методом, разработанным в лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН с использованием индикатора – пигмента морского ежа Scaphechinus mirabilis – гистохрома [2]. Содержание ООА и АОА регистрировали по показателю коэффициента оптической плотности. Для суждения о дисбалансе антиоксидантной и оксидантной систем определялся оксидантный индекс (ОИ). Формула расчета: ОИ = ООА/АОА. Для математической обработки полученных данных использовали программу StatPlus 2009. Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено увеличение уровня ООА у больных ИБС (Медиана (М) = 0,68 (0,52–0,9)), против ООА у здоровых (М = 0,6 (0,47–0,75), $p < 0,05$ (рис. 1). Выявленные изменения подтверждают данные литературы о преобладании прооксидантных механизмов в патогенезе ИБС.

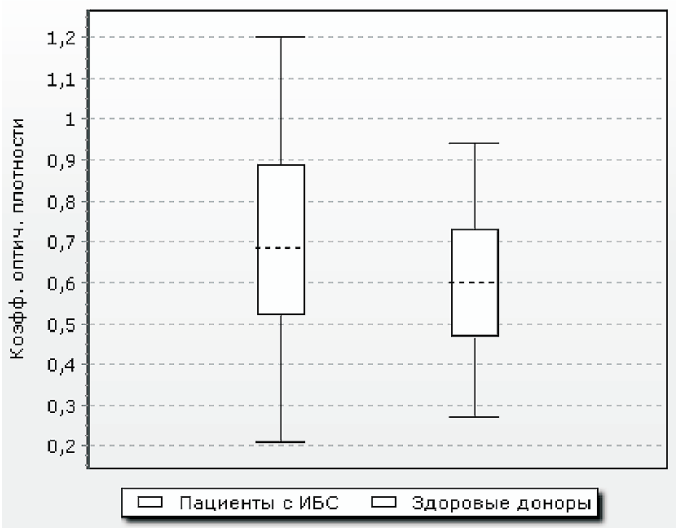


Рис. 1. ООА сыворотки крови у пациентов с ИБС и у здоровых доноров (М, 25–75; мин-макс). Достоверность различий между группами p < 0,05

При этом уровень АОА у больных практически не отличался от референсных значений, $p > 0,05$, что может свидетельствовать о ее относительной недостаточности как механизма компенсации (рис. 2).

ОИ был выше у пациентов с ИБС, по сравнению с его уровнем у здоровых доноров, однако различия не достигали статистической значимости (М = 1,29 (0,80–1,88), против М = 1,07 (0,48–2,12), у здоровых, ($p > 0,05$).

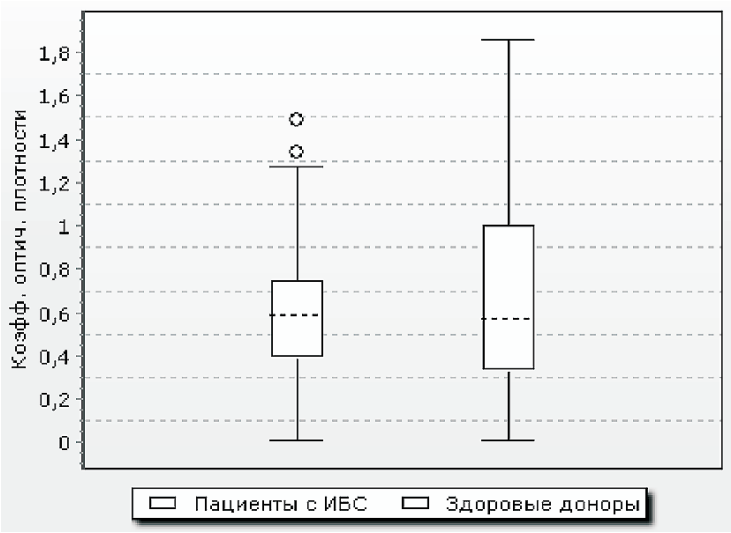


Рис. 2. АОА сыворотки крови у пациентов и у здоровых доноров (М, 25–75; мин-макс).
° – единичные максимальные значения, выходящие за рамки верхнего квартиля

Не установлено достоверных различий в показателях TNF-α в сыворотке крови пациентов с ИБС и здоровыми донорами (М = 3,2 (0,40–9,44) – у пациентов с ИБС, против М = 9,04 (4,39–22,75) – у здоровых доноров). Однако у 4 пациентов показатели TNF-α были очень высокими и превышали максимальный уровень (от 60 до 289 пг/мл). Значения TNFRII у пациентов с ИБС были достоверно выше, по сравнению со здоровыми донорами (М = 3571,31 (3172,31–4225,60) – у пациентов с ИБС; и TNF RII – (М = 2847,12 (2712,24–3080,33) – у здоровых доноров, $p < 0,05$). Не установлено корреляции между TNF-α и TNF RII. У 4 пациентов (3,5 % больных) показатели TNF RII были низкими (< 1,500 пг/мл) и у 3 пациентов (2,6 % больных), напротив, – чрезмерно высокими (> 5,500 мг/мл). При этом у 3 пациентов из 4 с высоким уровнем TNF-α регистрировались наиболее низкие значения его рецептора. В этих случаях также не было установлено корреляций TNF-α с его растворимым рецептором II типа.

В двух основных возрастных группах (45–59 и 60–74 года) достоверных различий в показателях оксидантной активности не было выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Показатели оксидантной активности, TNF-α и TNF RII в крови пациентов с ИБС в зависимости от возраста

Показатели	Возраст 45–59 лет (n = 42)	Возраст 60–74 г. (n = 68)
ООА	0,7 (0,52–0,96)	0,69 (0,53–0,87)
АОА	0,64 (0,49–0,8)	0,60 (0,43–0,71)
ОИ	1,14 (0,87–1,5)	1,34 (0,75–1,91)
TNF-α	2,38 (0,28–6,84)	4,38 (0,99–14,31)
TNF RII	3329,34 (3151,96–3814,44)	3789,46 (3443,62–4403,47)*

Примечание. * достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Зафиксирован более высокий уровень TNF RII в группе пациентов 60–74 лет $p < 0,05$, при тенденции увеличения уровня TNF-α (см. табл. 1). Это предполагает активацию протективного связывания TNF-α в условиях более выраженных провоспа-

лительных, атеросклеротических и ишемических нарушений у пациентов в возрасте 60–74 года.

Не установлено достоверных различий в показателях оксидантного статуса и уровня TNF-α в зависимости от течения стенокардии (табл. 2). При нестабильной стенокардии отмечалось увеличение медианы TNF-α, однако достоверных различий не было зафиксировано. Выявлено увеличение уровня TNF RII при нестабильном течении стенокардии, что может свидетельствовать о связывании им избыточного количества TNF-α, а также о его патогенетической роли в реализации эндотелиальной дисфункции за счет активации апоптоза эндотелиоцитов [10].

Таблица 2

Показатели оксидантной и антиоксидантной активности, TNF-α и TNF RII в крови пациентов с ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии

Показатели	Ст. 2 ф.к. (p_1)	Ст. 3 ф.к. (p_2)	Ст. 4 ф.к. (p_3)	Нестабильная стенокардия (p_4)
ООА	0,58 (0,51–0,78)	0,81 (0,64–0,96)	0,76 (0,63–0,93)	0,59 (0,46–0,81)
АОА	0,47 (0,36–0,67)	0,64 (0,49–0,81)	0,52 (0,42–0,45)	0,64 (0,41–0,85)
ОИ	1,17 (0,89–1,69)	1,30 (0,87–1,51)	1,69 (1,65–2,04)	0,88 (0,68–1,94)
TNF-α	3,44 (2,01–11,3)	3,36 (0,84–10,51)	3,42 (0,26–14,04)	6,37 (4,62–9,17)
TNF RII	3153,25 (2953,26–3669,78)	3442,31 (3165,95–3941,15)	3680,38 (3571,31–4374,17)	5538,68 (5165,18–6402,64) p_1–p_4 < 0,05; p_2–p_4 < 0,05.

Примечание. p_1–p_4; p_2–p_4 – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Не выявлено достоверных различий в показателях общей оксидантной, антиоксидантной активности, оксидантного индекса и уровня TNF-α в зависимости от интервала времени после ИМ (табл. 3). В подгруппе пациентов после ИМ от 6 до 12 месяцев регистрировались наиболее высокие значения (М) ООА, низкие значения (М) АОА, повышение уровня (М) ОИ, однако статистической достоверности установлено не было. При этом уровень TNFRII в данной подгруппе был наиболее низким и достоверно отличался от его уровня у пациентов, не имеющих ИМ в анамнезе. Регистрировались наиболее высокие значения (М) TNF-α, по сравнению с его уровнем в других подгруппах, при достоверности различий с подгруппой пациентов без ИМ в анамнезе. Эти результаты показывают, что в период времени после ИМ от 6 до 12 месяцев наблюдается выраженная активация воспалительных и гипоксических механизмов, происходит увеличение нагрузки активными кислородными радикалами и медиаторами воспаления, что способствует быстрому истощению компенсаторных механизмов. Выявленный дисбаланс показателей в данный период после ИМ требует углубленного врачебного контроля за течением заболевания.

Таблица 3

Показатели оксидантной и антиоксидантной активности, TNF-α и TNF RII в крови пациентов с ИБС в зависимости от времени после ИМ

Показатель	ИМ до 3 мес. (p_1)	ИМ 3-6 мес. (p_2)	ИМ 6-12 мес. (p_3)	ИМ > 12 мес. (p_4)	Без ИМ в анамнезе (p_5)
ООА	0,67 (0,65–0,95)	0,68 (0,53–0,95)	0,7 (0,66–1,06)	0,65 (0,51–0,86)	0,68 (0,53–1,07)
АОА	0,74 (0,71–0,82)	0,68 (0,47–1,25)	0,55 (0,40–0,70)	0,60 (0,46–0,69)	0,61 (0,45–0,89)
ОИ	1,01 (0,88–2,09)	0,89 (0,71–2,27)	1, 65 (0,42–2,71)	1,17 (0,76–1,68)	1,14 (0,81–2,53)
TNF-α	3,52 (2,68–10,51)	2,46 (0,28–12,43)	5,1 (3,55–20,68) p_3–p_5 < 0,05	3,21 (0,78–11,58)	1,24 (0,46–8,64)
TNF RII	3406,31 (3344,94–3814,73)	3794,67 (3163,41–4813,23)	3181,22 (3101,19–3501,77) p_3–p_5 < 0,05	3643,84 (3181,22–4035,63)	3566,16 (3426,90–4432,78)

Примечание. p_3–p_5 – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

При анализе липидного спектра было установлено, что при умеренном увеличении уровня триглицеридов отмечается наиболее низкий уровень АОА и высокий ОИ (табл. 4). Известно, что аккумуляция триглицеридов и избыток насыщенных жирных кислот в цитоплазме нежировых клеток могут способствовать «выключению» инсулиновых рецепторов, формированию инсулинрезистентности, с последующим развитием гипергликемии и тканевой гипоксии в условиях дефицита энергии. Накопление жира, избыток насыщенных жирных кислот в нежировой клетке снижает ее функцию, способствует активации апоптоза, формированию так называемой «липотоксичности». Одним из пусковых механизмов апоптоза является повышение продукции свободных радикалов в условиях окислительного стресса. Данные нарушения могут усугублять атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки, быть причиной развития артериальной гипертензии и нейродегенеративных расстройств [6].

Показатели TNF RII были выше при умеренном увеличении общего холестерина, чем при его оптимальных значениях, $p < 0,05$ (табл. 4).

Таблица 4

Показатели оксидантной, антиоксидантной активности, TNF-α и TNF RII в крови пациентов с ИБС в зависимости от уровня общего холестерина и триглицеридов

Показатели	Оптимальные значения		Умеренно повышенные значения		Высокие значения	
	Хс < 5,2 (p_1) $n = 62$	ТГ < 1,7 (p_1) $n = 62$	Хс = 5,2–6,1 (p_2) $n = 36$	ТГ = 1,7–2,2 (p_2) $n = 31$	Хс > 6,2, (p_3) $n = 16$	ТГ > 2,3–5,7 (p_3) $n = 21$
ООА	0,67 (0,51–0,84)	0,64 (0,52–0,90)	0,56 (0,54–1,22)	0,71 (0,67–1,00)	0,56 (0,54–0,96)	0,81 (0,50–0,99)
АОА	0,63 (0,45–0,72)	0,62 (0,45–0,80)	0,85 (0,60–1,22)	0,49 (0,31–0,61) *	0,53 (0,45–0,58)	0,63 (0,52–1,13)
ОИ	1,17 (0,89–1,72)	1,09 (0,7–1,51)	0,78 (0,74–2,85)	1,66 (1,39–2,49) *	1,09 (1,01–2,03)	0,97 (0,63–2,00)
TNF-α	3,36 (0,28–9,17)	4,07 (2,01–8,12)	3,21 (1,01–7,89)	2,51 (0,28–14,87)	9,17 (4,94–19,88)*	2,35 (0,69–7,97)
TNF RII	3398,60 (3125,28–3846,88)	3462,91 (3164,67–4362,21)	3854,78 (3378,26–4518,1) p_1–p_2 < 0,05	3442,33 (3288,33–3941,25)	3283,27 (3146,68–4360,78)	3607,54 (3398,56–5412,86)

Примечание. * достоверность различий между группами $p < 0,05$; p_1–p_2 – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Это, вероятно, свидетельствует о наиболее выраженном взаимовлиянии исследуемых параметров на ранних стадиях липидного дисбаланса. Зафиксировано увеличение TNF-α при высоком уровне общего холестерина, что подтверждает данные литературы (табл. 4) [7].

Заключение

Выявлено увеличение уровня ООА и TNF RII у пациентов с ИБС. Высокие значения TNF RII при нестабильной стенокардии отражают компенсаторный механизм связывания избыточного уровня TNF-α при прогрессирующей ишемии. Повышение содержания TNF RII, в группе пациентов 60–74 лет, вероятно, связано с присутствием в ней наибольшего количества больных с нестабильной стенокардией – 75 %. В период от 6 до 12 месяцев после ИМ наблюдается активация прооксидантов и истощение антиоксидантов (увеличение уровня ООА, низкие значения АОА, повышение уровня ОИ), что позволяет расценивать данный временной интервал после ИМ, как наиболее критичный период для повреждения клеток в условиях гипоксии и ацидоза. Отмечено увеличение TNF RII при умеренном увеличении общего холестерина и повышение значений TNF-α при высоком его уровне. При умеренном увеличении уровня триглицеридов и общего холестерина зафиксирован наиболее низкий уровень показателей АОА и высокие значения ОИ сыворотки крови, что может служить ранним проявлением липотоксичности и активации механизмов апоптоза клеток в условиях окислительного стресса. Однако отсутствие корреляционной связи между этими показателями требует дальнейшего изучения патогенеза атеросклероза.

Список литературы

1. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 24–29.

2. Пат. РФ № 2359686, 27.06.2009 Потапов В.Н., Лупач Н.М., Веселкина Е.Ю., Хлудеева Е.А., Артюков А.А., Курика А.В., Козловская Э.П., Рассказов В.А., Долгих С.Н., Лукьянов П.А. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции // Патент России № 2007125205/14. 2009. Бюл. № 18.

3. Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–35.

4. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–17.

5. Шаврин А.П. Цитокиновый спектр при атеросклерозе // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. С. 41–45.

6. Влияние кратковременной высокодозной терапии аторвастатином на состояние окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных с распространенным атеросклерозом / Ю.В. Щукин, А.Н. Вачев, В.А. Дьячков, Е.И. Селезнев // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 3. – С. 298–303.

7. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59–63.

8. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study / K. Angel, S.A. Provan, H.L. Gulseth, P. Mowinckel // Hypertension. – 2010. – №55, 2. – P. 333–338.

9. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J., Sutton-Tyrrell K. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults // Am J Epidemiol. – 2010. –№171. 5. – P. 540–549.

10. Shi Pan, Ping An, Rong Zhang Etk/Bmx as a Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2-Specific Kinase: Role in Endothelial Cell Migration and Angiogenesis // Mol. Cell. Biol. –2002. – Vol. 22, №. 21. – P. 7512–7523.

References

1. Markelova E.V., Kostjushko A.V., Krasnikov V.E. *Patogeneticheskaja rol' narushenij v sis-teme citokinov pri infekcionno vospalitel'nyh zabolevanijah – Tihookeanskij medicin-skij zhurnal*. – 2008. no. 3. pp. 24–29.

2. Pat. RF № 2359686, 27.06.2009 Potapov V.N. , Lupach N.M., Veselkina E.Ju., Hludeeva E.A., Artjukov A.A., Kurika A.V., Kozlovskaja Je.P., Rasskazov V.A., Dolgih S.N., Luk'janov P.A. *Sposob korrekcii jendoteli-al'noj disfunkcii* – Patent Rossii № 2007125205/14. 2009. Bjul. no. 18.

3. Ragino Ju.I. *Urovni lipidnyh i nelipidnyh biomarkerov v krovi u muzhchin s koronar-nym aterosklerozom v Novosibirske – Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2009. no. 2. pp. 31–35.

4. Sazonova T.G., *Arhipenko Ju.V. Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – rav-noznachnyh uchastnikov metabolizma – Patofiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2007. no. 3. pp. 2–17.

5. Shavrin A.P. *Citokinovyj spektr pri ateroskleroze – Medicinskaja immunologija*. 2006. T. 8, no. 2–3. pp. 41–45.

6. Wukin Ju.V., Vachev A.N., D'jachkov V.A. Seleznev E.I. *Vlijanie kratkovremennoj vysoko-doznoj terapii atorvastatinom na sostojanie okislitel'nogo stressa i jendogennogo vospa-lenija u bol'nyh s rasprostranennym aterosklerozom – Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2008. T. 89, no. 3. pp. 298–303.

7. Jubickaja N.S., Antonjuk M.V., Veremchuk L.V., Hodosova K.K. *Rol' faktora nekroza opuho-li v razvitii metabolicheskogo sindroma – Terapevticheskij arhiv.* 2009. no. 11. pp. 59–63.

8. Angel K., Provan SA., Gulseth HL., *Mowinckel P. Tumor necrosis factor-alpha antagonists im-prove aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study – Hypertension*. 2010. 55. 2. pp. 333–338.

9. Rodondi N., Marques-Vidal P., Butler J., Sutton-Tyrrell K. *Markers of atherosclerosis and in-flammation for prediction of coronary heart disease in older adults – Am J Epidemiol*. 2010. 171. 5. pp. 540–549.

10. Shi Pan, Ping An, Rong Zhang *Etk/Bmx as a Tumor Necrosis Factor Receptor Type 2-Specific Kinase: Role in Endothelial Cell Migration and Angiogenesis* – Mol. Cell. Biol. 2002. Vol. 22, no. 21. pp. 7512–7523.

Рецензенты:

Гвозденко Т.А., д.м.н., профессор, руководитель ВФ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток;

Кулаков Ю.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО ВГМУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 28.02.2012.

УДК 616.711-001.06-08:616.001 (035)

ОСОБЕННОСТИ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Макаркина Е.В., Щуковский В.В.

ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

Проведен анализ 55 случаев эндоскопически ассистированной интубации трахеи у больных с патологией шейного отдела позвоночника различной этиологии. Были выделены две группы пациентов: с нестабильными повреждениями (острая травма, опухолевое и воспалительное поражение) и ригидными деформациями (последствия травмы, дегенеративно-дистрофические поражения). Установлено, что предлагаемый технический прием интубации позволяет уменьшить риск возникновения ятрогенных повреждений и осложнений в случаях нестабильных повреждений, а также способствует оптимизации выполнения манипуляции при ригидных деформациях шейного отдела позвоночника в измененных анатомических условиях.

Ключевые слова: травма, позвоночник, шейный отдел, нестабильность, ригидная деформация, интубация трахеи

FEATURES OF THE INTUBATION OF TRACHEA IN PATIENTS WITH A PATHOLOGY OF THE CERVICAL PART OF THE SPINE

Ulyanov V.J., Bazhanov S.P., Makarkina E.V., Shchukovsky V.V.

FGBU «SarNIITO» of Minzdravsotsrazvitiya of Russia, Saratov, e-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

55 cases of endoscopically assisted intubation of trachea in patients with a pathology of the cervical part of the spine of various etiology are analysed. Two groups of patients were assigned: with unstable injuries (an acute trauma, tumorous and inflammatory lesion) and rigid deformations (consequences of the trauma, degenerative dystrophic lesions). It is established, that the suggested intubation technique allows to reduce the risk of occurrence of iatrogenic injuries and complications in cases of unstable injuries, and also promotes optimization of performing manipulation when there are rigid deformations in the cervical part of the spine within the changed anatomic conditions.

Keywords: trauma, spine, cervical part, instability, rigid deformation, intubation of trachea

Успешное лечение и дальнейшая реабилитация больных с травматическими повреждениями, а также заболеваниями, связанными с дегенеративно-дистрофическими, опухолевыми и воспалительными процессами шейного отдела позвоночника – одна из актуальных медицинских проблем в связи с высокой распространенностью, приводящей к утрате трудоспособности, ранним выходом на инвалидность и возможным летальным исходом, особенно среди пациентов молодого трудоспособного возраста [7].

Нестабильность в шейном отделе позвоночника при травмах, первичных и вторичных опухолях, воспалительных поражениях (неспецифических и специфических) с одной стороны, развитие грубых ригидных деформаций в случаях застарелых травм, дегенеративно-дистрофических и диспаластических процессов, с другой, требуют выполнения оперативного вмешательства. В случаях компрессии сосудисто-нервных образований позвоночного канала с развитием неврологической симптоматики хирургическое пособие производится по экстренным показаниям. Оперативные вмешательства многоплановы и могут включать в себя проведение различного объема костных резекций, удаление патологически измененных тканей (в случаях опухолевых, воспалительных поражений), проведение декомпрессий (часто многоуровневых) структур позвоночного канала и надежную стабилизацию пораженных позвоночно-двигательных сегментов с использованием, в ряде случаев, полисегментарных металлоимплантов. Хирургические вмешательства проводятся под комбинированным наркозом (в условиях либо ингаляционной либо тотальной внутривенной анестезии) с обязательной интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Интубация трахеи у данной категории больных прогнозируемо трудно выполнима вследствие высокой вероятности ятрогенного повреждения во время проведения манипуляции. Этому способствуют патологически измененные топографо-анатомические взаимоотношения в области шеи, возникающие при грубых ригидных деформациях шейного отдела позвоночника и нестабильности костных отломков с возможным их смещением в просвет позвоночного канала и травматизацией вещества спинного мозга, особенно на уровне кранио-вертебрального перехода [1, 3, 4].

Трудности интубации трахеи у данной группы больных встречаются в 38–44 % наблюдений. В течение многих лет единственным выходом из сложившейся ситуации было наложение трахеостомы как средства доступа для осуществления искусственной вентиляции легких во время оперативного вмешательства. Основными недостатками

трахеостомии являются высокий риск развития осложнений, связанных с механическим воздействием трахеостомической трубки на стенку трахеи, вызывающее формирование пролежней. Сама трахеостомия может сопровождаться аспирацией крови, возможным повреждением передней стенки пищевода с последующим формированием свища, отслойкой слизистой трахеи в процессе введения трахеостомической канюли в трахею, гнойно-воспалительными осложнениями и т.д. Внедрение в широкую клиническую практику эндоскопической техники сделало эндоскопически ассистированную интубацию трахеи методом выбора при лечении больных с патологией шейного отдела позвоночника и спинного мозга, позволяющим избежать вышеописанных осложнений, тяжесть которых может превышать риск планируемого оперативного вмешательства и являться одним из звеньев танатогенеза [2, 5–6, 8–11].

Однако до настоящего времени не существует единых подходов к решению данной проблемы анестезиологического обеспечения изучаемой категории больных.

Целью работы явилась оптимизация тактики проведения интубации трахеи у больных с поражениями шейного отдела позвоночника различной этиологии на основе применения метода эндоскопически ассистированной интубации трахеи.

Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 55 больных, находившихся на стационарном лечении в отделе новых технологий в вертебрологии и нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России в период с 2008 по 2011 г. Все больные были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст составил 43 ± 0,5 года. Распределение больных в группах осуществлялось следующим образом: нестабильные повреждения (острая травма, опухолевое и воспалительное поражение) и ригидные деформации (последствия травмы, дегенеративно-дистрофические поражения).

Характеристика клинического материала:

– травматические повреждения шейного отдела позвоночника наблюдались у 33 пациентов: острых травм – 28, застарелых с наличием посттравматической ригидной деформации – 5. Из них на долю поражения верхнешейного отдела позвоночника приходилось 21 наблюдение; нижнешейного отдела – 12 наблюдений. Все пациенты с острой травмой относились к категории нестабильных, что подтверждалось клинико-интраскопическими данными;

– дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника наблюдались у 13 больных: у 11 из них отмечался остеохондроз с наличием выраженного унковертебрального артроза, оссификацией связочного аппарата, выраженным нарушением биомеханических показателей в шейном отдела позвоночника, наличием циркулярного стеноза позвоночного канала и грубым воздействием на нервно-сосудистые образования шейного отдела спинного мозга отмечены; у 2 – болезнь Бехтерева с конкресценцией шейных позвонков, наличием выраженной кифо-сколиотической деформации шейного отдела позвоночника и неврологическими проявлениями;

– опухолевые поражения шейного отдела позвоночника – 6 пациентов. В данной группе находились больные с метастатическим поражением краниовертебральной зоны и верхних шейных позвонков, массивным разрушением патологическим процессом костно-связочного аппарата, наличием атланто-аксиальной нестабильности, компрессией вещества спинного мозга;

– воспалительные заболевания шейного отдела позвоночника – 3 пациента. В этой группе наблюдались больные с ревматоидным артритом и поражением сустава Крювелье, трансдентальным вывихом атланта, что также относится к категории нестабильных поражений позвоночника.

Всем больным в предоперационном периоде проведено комплексное обследование, которое включало в себя детальное изучение соматического и неврологического статусов. Проводили интраскопическое обследование (рентгенография в стандартных проекциях и функциональные снимки для выявления уровня, характера поражения и оценки степени мобильности), компьютерная томография – оценка степени поражения костно-связочного аппарата шейного отдела позвоночника, магнитно-резонансная томография – уточнение характера поражения содержимого позвоночного канала, электронейромиография – с целью оценки функционального состояния проводников и степени поражения мышечной ткани, клинико-лабораторные методы исследования, методы статистической обработки.

Для предупреждения осложнений, в том числе ятрогенных, применяли разработанную в институте медицинскую технологию (разрешение ФС № 2011/182 от 5.07.11 г.), позволяющую обеспечивать надежный доступ для эффективной вентиляции легких, оказания адекватного анестезиологического пособия и выполнения необходимого объема оперативного вмешательства. Всем этим пациентам после премедикации (атропина сульфата 0,1 % раствор 1 мл подкожно; реланиум 10 мг внутримышечно; димедрол 1 % раствор 1 мл внутримышечно; промедол 2 % раствор 1 мл подкожно), производили местную анестезию орошением слизистых оболочек 10 и 2 % растворами лидокаина гидрохлорида поочередно. Эндоскопически ассистированную интубацию трахеи выполняли трансоральным доступом при помощи фиброскопа фирмы «Пентакс» применяемого для исследования дыхательных путей (сертификат соответствия РОСС JP. ИМ18. В01511, регистрационное удостоверение ФСЗ № 2008/01979 от 3 июня 2008 г). Между зубами пациента располагали загубник, через просвет которого вводили фибробронхоскоп с надетой на него фиксированной эндотрахеальной трубкой. По мере продвижения бронхоскопа определяли нахождение надгортанника, а затем голосовую щель, после чего на высоте вдоха в открытую голосовую щель вводили эндоскоп до уровня бифуркации трахеи. Удалив фиксирующую полоску, осторожно продвигали эндотрахеальную трубку по эндоскопу в трахею на 2 см выше киля трахеи. Дис-

тальный конец эндотрахеальной трубки фиксировали раздуванием манжеты. Эндоскоп и загубник удаляли, проводили индукцию больного в наркоз. На протяжении всей процедуры осуществляли инсуффляцию кислорода через носовой катетер или специальный порт загубника со скоростью газотока 2–3 л/минуту.

Всем больным были выполнены оперативные вмешательства, направленные на декомпрессию структур позвоночного канала и стабилизацию позвоночно-двигательных сегментов. Объем операции зависел от характера, уровня и степени поражения шейного отдела позвоночника и спинного мозга.

Результаты исследования и их обсуждение

Наличие в институте квалифицированной эндоскопической службы, организованной в 2008 г., позволило осуществлять эндоскопически ассистированную интубацию трахеи всем 55 больным с прогнозируемой трудной интубацией трахеи. Это дало возможность полностью исключить необходимость наложения трахеостом как средства доступа для проведения искусственной вентиляции легких и предупредить развитие осложнений, связанных с проведением данной манипуляции.

В случаях острых нестабильных повреждений шейного отдела позвоночника как травматической этиологии (28 больных), так и заболеваний (6 больных с опухолевым поражением на уровне кранио-вертебрального перехода, 3 – с трансдентальным вывихом атланта при ревматоидном артрите), проводилась эндоскопически ассистированная интубация трахеи в условиях продолжающейся фиксации шеи жестким ортезом в нейтральном положении головы, что неосуществимо при прямой ларингоскопии. Ятрогенных повреждений и осложнений после проведения эндоскопически ассистированной интубации трахеи в данной группе выявлено не было. В соответствии с полученными данными, мы считаем, что эндоскопически ассистированная интубация трахеи у данной категории больных должна проводиться по абсолютным показаниям.

При дегенеративных поражениях шейного отдела позвоночника, а также в случаях наличия ригидных посттравматических деформаций, у 18 больных тактика проведения эндоскопически ассистированной интубации трахеи была персонализирована. Показания к проведению эндоскопически ассистированной интубации трахеи окончательно определялись анестезиологом-реаниматологом на основании клинико-неврологических, интраскопических данных и результатов специфических тестов:

1) определение расстояния между серединой нижнего края подбородка и верхней вырезкой щитовидного хряща (в норме более 6,5 см);

2) определение расстояния между серединой нижнего края подбородка и яремной вырезкой грудины (в норме более 12,5 см);

3) выявление подвижности шейного отдела позвоночника в атланто-затылочном сочленении.

Показанием к проведению эндоскопически ассистированной интубации трахеи являлись: грубая кифо-сколиотическая деформация шейного отдела позвоночника; тугоподвижность в суставно-связочном аппарате; выраженные анатомо-топографические изменения в области шеи; величина расстояния между серединой нижнего края подбородка и верхней вырезкой щитовидного хряща менее 6,0 см; серединой нижнего края подбородка и яремной вырезкой грудины менее 12,5 см. Технических сложностей выполнения данного вида интубации трахеи при ригидных деформациях шейного отдела позвоночника ввиду грубых анатомических изменений во всех наших наблюдениях отмечено не было, что позволяет рекомендовать применение данной методики у больных с вышеуказанными формами патологии.

Таким образом, эндоскопически ассистированная интубация трахеи, выполняемая при сохраненном сознании и спонтанном дыхании, является методом выбора при нестабильных поражениях шейного отдела позвоночника различной этиологии, (особенно на уровне краниовертебрального перехода и верхних шейных позвонков (C_0–C_3), а также в случаях ригидных деформаций позвоночника при дегенеративно-дистрофических процессах и последствиях травмы, что существенно влияет на дальнейшую реабилитацию больных и значительно повышает качество жизни.

Список литературы

1. Богданов А.Б., Бажанов А.А. Интенсивная терапия угрожающих состояний. – СПб., 2002. – С. 270–276.

2. Богданов А.Б., Коряжин В.А. Интубация трахеи. – СПб., 2004. – С. 135–149.

3. Дюк Д. Секреты анестезии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 552 с.

4. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 792 с.

5. Лубнин А.Ю. Оротрахеальная интубация при нестабильности шейного отдела позвоночника – альтернативный подход / Анестезиология и реаниматология. – 1994. – №6. – С. 44–45.

6. Поддубный Д.К. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей / Д.К. Поддубный,

Н.В. Белоусова, Г.В. Унгиадзе. – М.: Практическая медицина, 2006. – 255 с.

7. Полищук Н.Е. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика и лечение) / Н.Е. Полищук, Н.А. Корж, В.Я. Фищенко. – Киев, 2001. – 388 с.

8. Респираторная медицина: Руководство / под ред. академика А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

9. Эндоскопическая интубация трахеи в экстренных ситуациях / В.Х. Тимербаев, А.В. Миронов, М.М. Абакумов [и др.]. – 2000. – №1. – С. 61–63.

10. Чернеховская Н.Е. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 128 с.

11. Эндоскопическая торакальная хирургия / А.М. Шулутко, А.А. Овчинников, О.О. Ясногородский, И.Я. Мотус. – М.: Медицина, 2006. – 391 с.

References

1. Bogdanov A.B., Bazhanov A.A. *Intensivnaja terapija ugrozhajuwih sostojanij*. SPb, 2002, pp. 270–276.

2. Bogdanov A.B., Korjazhin V.A. *Intubacija trahei*. SPb, 2004, pp. 135–149.

3. Djuk D. *Sekrety anestezii*. M.: MEDpress-inform, 2007, 552 p.

4. Zil'ber A.P. *Jetjudy respiratornoj mediciny*, M.: MEDpress-inform, 2007, 792 p.

5. Lubnin A.Ju. *Orotraheal'naja intubacija pri nestabil'nosti shejnogo otdela pozvonochnika – al'ternativnyj podhod., Anesteziologija i reanimatologija*. 1994, no. 6, pp. 44–45.

6. Poddubnyj D.K., Belousova N.V., Ungiadze G.V. *Diagnosticheskaja i lechebnaja jendoskopija verhnih dyhatel'nyh putej*. M.: Prakticheskaja medicina, 2006, 255 p.

7. Poliwuk N.E., Korzh N.A., Fiwenko V.Ja. *Povrezhdenija pozvonochnika i spinnogo mozga (mehanizmy, klinika, diagnostika i lechenie)*. Kiev, 2001, 388 p.

8. *Respiratornaja medicina: Rukovodstvo* / Pod red. akademika A.G. Chuchalina. – M.: GJeOTAR-Media, 2007.

9. Timerbaev V.H., Mironov A.V., *Abakumov M.M., Jendoskopicheskaja intubacija trahei v jekstrennyh situacijah. Anesteziologija i reanimatologija*. 2000, no.1., pp. 61 63.

10. Chernehovskaja N.E., Andreev V.G., Povaljaev A.V. *Lechebnaja bronhoskopija v kompleksnoj terapii zabolevanij organov dyhanija*. M.:MEDpress-inform, 2008, 128 p.

11. Shulutko A.M., Ovchinnikov A.A., Jasnogorodskij O.O., Motus I.Ja., *Jendoskopicheskaja torakal'naja hirurgija*. M.: Medicina, 2006, 391 p.

Рецензенты:

Слободской А.Б., д.м.н., заведующий отделением ортопедии ГУЗ «ОКБ», г. Саратов;

Шоломов И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 13.03.2012.

УДК 616.89-008.454

ДЕПРЕССИЯ АНТИСТРЕССОВЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

[1]Хадарцев А.А., [1]Морозов В.Н., [1]Хрупачев А.Г., [2]Карасева Ю.В., [3]Морозова В.И.

[1]ФГОУ ВПО «Тульский государственный университет» (ТулГУ) медицинский институт, Тула, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

[2]НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, Москва;

[3]ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань

В статье дана характеристика антистрессовых механизмов, регулирующихся реципрокным взаимодействием синтоксических и кататоксических программ адаптации. Включение кататоксических программ адаптации при действии раздражителей большой силы сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящей к выработке энергии, мобилизируемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явлениями активации иммуногенеза. Одновременно запускаются синтоксические программы, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Активность катотоксических программ – сдерживается. Это осуществляется через активацию холинореактивных структур мозга за счет синтоксинов, вырабатываемых в репродуктивных органах – фертильных факторов. Тормозится энергогенез, активируются антиоксидантная и противосвертывающая системы крови с явлениями иммуносупрессии восстанавливаются гомеостатические параметры. Этими механизмами объясняется фазность стрессовой реакции, общего адаптационного синдрома.

Ключевые слова: стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, гипоталамо-гипофизарно-репродуктивная система, синтоксические программы адаптации, кататоксические программы адаптации

RESSION OF ANTI-STRESS MECHANISMS AS A BASIS OF PATHOLOGIC PROCESS`S DEVELOPMENT

[1]Khadartsev A.A., [1]Morozov V.N., [1]Khrupachev A.G., [2]Karaseva Y.V., [3]Morozova V.I.

[1]Tula State University, Medical Institute, Tula, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

[2]Scientific research institute of normal physiology of P.K. Anokhin of the Russian Academy of Medical Science, Moscow;

[3]The state budgetary establishment the Ryazan region «Regional clinical hospital», Ryazan

The article presents the characteristics of anti-stress mechanisms being regulated by the reciprocal interaction of syntoxic and catasyntoxic programmes of adaptation. Including catasyntoxic programmes of adaptation whilst the action of irritants of great strength entails the activation of hypothalamic and hypophysial and suprarenal system, the latter leading to energy production which is mobilized with adrenalin noradrenalin and glucocorticoids through intensive grease and proteins (gluconeogenesis) with simultaneous depression of antioxidant and anticoagulative blood mechanisms and phenomena of immunogenesis activation. At that the activeness of catasyntoxic programmes – restrain. It is realized through the activation of cholinreactive brain structures at the expense of syntoxins produced in reproductive organs – fertile factors. Energogenesis is short-stopped, antioxidant and anticoagulative blood system are activated with the phenomena of immunosuppression, homeostatic indices are restored. These mechanisms explain the phase character of stress reaction and general adaptive syndrome.

Keywords: stress, hypothalamic and hypophysial and suprarenal system, hypothalamic and hypophysial and reproductive system, syntoxic programmes of adaptation, catasyntoxic programmes of adaptation

Стресс, возникающий при действии различных раздражителей, не является самостоятельным феноменом, а представляет собой частное звено адаптации организма к различным факторам внешней или внутренней среды [5].

Предложено называть нормальный стресс *эустрессом*, патологический – *дистрессом*. В одной из последних работ Г. Селье [6] определяет стресс как совокупность стереотипных, филогенетически запрограммированных, неспецифических реакций целого организма, первично подготавливающих его к физической активности, то есть к сопротивлению или бегству. Реакции эти могут быть вызваны любым экстремальным воздействием, нарушающим целостность организма, и лежат в основе многих патологических расстройств. Отсюда и распространенная формула: *стресс–нарушение функций–болезнь*. Адаптивные механизмы (*синтоксические и кататоксические*) связаны с функцией мозга и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации* (КПА), наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности [1], сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизируемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами – через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконе-

огенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Одновременно с активацией КПА запускаются и *синтоксические программы адаптации* (СПА), направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм ее ослабляет, хотя от интенсивности ответной реакции зависит продолжение жизни. Но дальнейшее угнетение антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости организма с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Поэтому СПА сдерживают активность КПА. По данным Ф.З. Меерсона, [4] торможение стресс-реакции зависит от стресс-лимитирующих систем. При этом важным фактором адаптации к стрессовым ситуациям является активация центральных регуляторных механизмов при действии различных раздражителей, которая тормозит выход либеринов и способствует этим продуцированию *γ-аминомаслянной кислоты* (ГАМК), серотонина, опиоидных и других тормозных медиаторов.

В ходе возникновения реакции на стресс остается неясным вопрос о пусковых механизмах, активирующих системы – *симпато-адреналовую* и *гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников*. Их возбуждение сопровождается накоплением катехоламинов, кортикостероидов и тироксина, происходит резкое повышение энергетического потенциала, направленного на оказание активного сопротивления.

В современной физиологической литературе недостаточно освещена роль *гипоталамо-гипофизарно-половой* (в т.ч. *репродуктивной) системы*, которая в ответ на раздражители выделяет *фертильные факторы – синтоксины*, включающие СПА, обеспечивающие повышение тонуса холинореактивных структур мозга. Это – α_2*-микроглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический-*β_1*-гликопротеид* (ТБГ) и др., которые были изучены нами в условиях нормального и патологического репродуктивного цикла [3].

Цель работы: уточнение общих антистрессовых механизмов, объединяющих максимум известных стресс-лимитирующих факторов.

Материалы и методы исследования

Проведены эксперименты на 370 крысах, весом от 190 до 210 г. Животных помещали в бокс с температурой 0 °С и выдерживали в течение 7, 45 сут, у части животных удалялись половые органы (кастрировались), а другой группе кастрированных крыс – вводились *фитоэкдистероиды* в течение 45 дней на фоне пониженной температуры. В контрольной группе – 60 крыс. Крыс, содержавшихся при 0 °С в течение 7 дней – 60, крыс, содержавшихся при 0 °С в течение 45 дней – 60, кастрированных крыс, содержавшихся при 0 °С в течение 7 дней – 120 (60 крыс погибло); и кастрированных крыс, содержавшихся при 0 °С в течение 45 дней – 60 (на фоне дачи *фитоэкдистерона*).

Исследовали в крови и гипоталамусе состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, обмен биологически активных аминов, активность ферментов-индикаторов криотравмы: *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), *креатинкиназы* (КК), содержание иммуноглобулинов G, A и M. по общепринятым методикам, – на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «*Labsistems*» (Финляндия) и Сапфир-400 (Япония) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*» и реактивов фирмы «*Diasys*» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Для выявления активности СПА нами использовался *коэффициент активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА), который рассчитывался следующим образом:

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{\text{АТ-Ш}}\% + A_{AOA}\% + C_{AX}\% + C_{IgM}\%}{C_{\alpha 2-\text{МГ}}\% + C_{\text{МДА}}\% + C_{\text{АД}}\% + C_{IgA}\%},$$

где $A_{\text{АТ-Ш}}$ – активность антитромбина Ш, %; $A_{\text{АОА}}$ – общая антиокислительная активность плазмы, %; C_{AX} – концентрация ацетилхолина в крови, нмоль/л; C_{IgM} – концентрация иммуноглобулинов *M* в крови; $C_{\alpha 2\text{-МГ}}$ – концентрация α_2-макроглобулина, мкмоль/л; $C_{\text{МДА}}$ – концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л; $C_{\text{АД}}$ – адреналин, нмоль/л; C_{IgA} – концентрация иммуноглобулинов *A,* мкмоль/л.

Полученные данные анализировались с помощью прикладных программ «*Statgraphics 2.6*».

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение роли недостаточного включения СПА при стрессовых реакциях, зависящих от депрессии *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы* (недостаточной активации *фертильных факторов*), показано в таблице.

Установлено, что длительное низкотемпературное воздействие сопровождается *активацией* адренергических структур мозга с включением КПА, проявляющейся накоплением в крови адреналина, норадреналина, кортизона и гормонов щитовидной железы. Возбуждение эфферентных звеньев адаптивного рефлекса активирует деятельность супраспинальной моторной системы и адренергических механизмов мозга. Первая из них определяет объем и характер адаптации сократительной активности скелетных мышц, вторая – субстратное обеспечение и метаболическую модуляцию окислительных процессов в мышцах и внутренних органах, а также неметаболические терморегуляционные эффекты.

Состояние вегетативных показателей при действии острого холодового стресса при 0 °С в течение 7 суток (2), 45 суток (3), то же, но у недельных кастрированных самок (4), и на фоне кастрации с 45 дневным введением фитоэкдистерона (5), контроль (1)

Показатели	1	2	3	4	5
Кон-ция АХ в ГПТ, нмоль/г	8,6 ± 0,16	10,2 ± 1,13*	16,0 ± 0,42*	14,7 ± 0,09	8,0 ± 0,12
Кон-ция НА в ГПТ, нмоль/г	0,59 ± 0,02	0,32 ± 0,02*	0,28 ± 0,01*	0,30 ± 0,01*	0,65 ± 0,02
ГАМК в гипоталамусе, мкг/г	480,0 ± 12,5	530,0 ± 16,1	110,0 ± 15,9*	100 ± 2,17*	500,0 ± 21,6
ГП мозга, нмоль/1 гр липидов	41,0 ± 1,10	50,0 ± 0,82	72,0 ± 1,45*	97,0 ± 2,21*	45,2 ± 1,83
СОД мозга, ед/1 мг белка/ мин	7,28 ± 0,10	6,5 ± 0,07	6,0 ± 0,05	5,1 ± 0,05*	7,9 ± 0,09*
Каталаза мозга, ед/1 мг белка/мин	0,23 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,07 ± 0,001*	0,25 ± 0,01
Ацетилхолин в крови, нмоль/л	95,6 ± 2,50	31,8 ± 1,16*	26,0 ± 1,12*	35,0 ± 1,83	89,5 ± 4,21
Норадреналин в крови, нмоль/л	4,15 ± 0,25	7,32 ± 0,24*	2,23 ± 0,02*	2,0 ± 0,09*	5,12 ± 0,17*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58 ± 0,13	4,51 ± 0,44	1,0 ± 0,05*	1,23 ± 0,42	1,43 ± 0,12
Серотонин в крови, мкмоль/л	0,39 ± 0,02	0,12 ± 0,002*	0,05 ± 0,001*	0,10 ± 0,01	0,42 ± 0,01
Кортизон в крови, нмоль/л	32,1 ± 2,85	60,4 ± 2,6	20,0 ± 1,28*	14,0 ± 0,51*	30,1 ± 1,42
ТБГ, мкг/л	14,2 ± 0,12	71,8 ± 3,8	4,8 ± 0,31*	2,1 ± 0,06	88,0 ± 0,10*
Трииодтиронин, нмоль/л	1,1 ± 0,03	1,4 ± 0,01*	1,9 ± 0,02*	2,5 ± 0,03*	1,02 ± 0,01
Тетраиодтиронин, нмоль/л	63,4 ± 2,25	78,9 ± 1,94*	92,2 ± 2,85*	101,0 ± 4,15*	62,0 ± 2,18
Время свертывания крови, с	135,5 ± 5,4	59,8 ± 2,87*	44,2 ± 1,31*	231,0 ± 1,73	167,0 ± 4,26
Длительность кровотечения, с	70,0 ± 2,12	30,0 ± 1,62	99,1 ± 3,92	127,0 ± 1,9*	67,0 ± 1,12
Кон-ция тромбоцитов, 109/л	480,0 ± 39,8	600,0 ± 39,5	178,0 ± 12,5*	88,0 ± 3,52*	520,0 ± 40,8
Адгезивность тромбоцитов, %	18,9 ± 1,17	28,3 ± 2,42	35,0 ± 0,87*	54,0 ± 0,84*	20,0 ± 0,53
Концентрация фиб-на, мкмоль/л	10,5 ± 0,12	10,7 ± 0,13	4,0 ± 0,17*	1,8 ± 0,03*	11,8 ± 0,06
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,25 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,04	0,24 ± 0,01
ПДФ/Ф, нмоль/л	43,5 ± 3,22	28,7 ± 4,15*	378,0 ± 12,8	832,0 ± 13,9	52,7 ± 1,85
Гепарин, Е/мл	0,50 ± 0,03	0,45 ± 0,01*	0,05 ± 0,01*	0,02 ± 0,001	0,75 ± 0,01*
Антитромбин III, %	90,5 ± 1,36	83,7 ± 2,62*	50,0 ± 0,84	41,3 ± 1,24	98,0 ± 1,17
Протеин С, %	92,5 ± 2,83	82,4 ± 2,5	52,0 ± 1,36*	44,9 ± 1,23	99,1 ± 1,63
Плазмин, мм^2	11,0 ± 0,63	6,0 ± 0,55*	56,0 ± 1,36*	81,0 ± 2,14	20,0 ± 0,74
α_2-макроглобулин, мкмоль/л	3,8 ± 0,11	5,2 ± 0,11*	2,2 ± 0,08*	1,2 ± 0,07	3,2 ± 0,18*
α_1-антитрипсин, мкмоль/л	36,6 ± 1,45	51,9 ± 1,32*	25,0 ± 0,87*	10,0 ± 3,14	34,9 ± 1,72
Общие липиды, г/л	3,8 ± 0,12	11,2 ± 0,15*	5,4 ± 0,11*	2,16 ± 0,10	4,0 ± 0,18
Холестерин, ммоль/л	2,1 ± 0,02	4,9 ± 0,13*	1,9 ± 0,08*	3,12 ± 0,05	2,6 ± 0,08
СЖК, ммоль/л	0,38 ± 0,01	0,45 ± 0,01	0,90 ± 0,01	0,91 ± 0,02*	0,34 ± 0,02
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,01	7,0 ± 0,02*	3,6 ± 0,02*	6,8 ± 0,21	3,8 ± 0,02*
Диоксиацетонфосфат, нмоль/л	0,105 ± 0,001	0,145 ± 0,001*	0,160 ± 0,001*	0,070 ± 0,001*	0,98 ± 0,001*
α -глицерофосфат, нмоль/л	0,120 ± 0,01	0,138 ± 0,01*	0,154 ± 0,01*	0,081 ± 0,01*	0,132 ± 0,01*
Пируват, мкмоль/л	0,110 ± 0,002	0,05 ± 0,004*	0,030 ± 0,001*	0,050 ± 0,02*	0,16 ± 0,002
Лактат, мкмоль/л	0,510 ± 0,02	0,25 ± 0,04*	0,14 ± 0,01*	0,16 ± 0,02*	0,40 ± 0,02
Малат, нмоль/л	2,08 ± 0,12	2,40 ± 0,09*	2,50 ± 0,07*	2,10 ± 0,08*	1,82 ± 0,05*
α-кетоглютарат, нмоль/л	0,120 ± 0,003	0,136 ± 0,02*	0,151 ± 0,01*	0,091 ± 0,01*	0,122 ± 0,002
Оксалацетат, нмоль/л	0,070 ± 0,002	0,98 ± 0,001*	1,09 ± 0,002*	0,050 ± 0,001*	0,088 ± 0,001*
Глютамат, нмоль/л	0,071 ± 0,004	0,093 ± 0,002*	0,99 ± 0,001*	0,45 ± 0,001*	0,075 ± 0,002
Глицеринальдегид-3-фосфатдегид рогеназа, Е/мг	0,239 ± 0,01	0,210 ± 0,01*	0,200 ± 0,02*	0,270 ± 0,04*	0,243 ± 0,02
Лактатдегидрогеназа, Е/мг	0,35 ± 0,001	0,48 ± 0,002*	0,56 ± 0,003*	0,21 ± 0,001*	0,36 ± 0,001
α-глицерофосфатдегидро-геназа, Е/мг	0,040 ± 0,002	0,028 ± 0,001*	0,019 ± 0,001*	0,59 ± 0,002*	0,44 ± 0,001
Малатдегидрогеназа, Е/мг	0,025 ± 0,001	0,020 ± 0,001*	0,016 ± 0,001*	0,019 ± 0,001*	0,28 ± 0,002
Гидроперекиси липидов ОЕ/мл	1,7 ± 0,02	2,1 ± 0,02*	4,0 ± 0,32*	4,8 ± 0,17*	1,4 ± 0,01
МДА, мкмоль/л	0,65 ± 0,06	1,10 ± 0,05*	1,61 ± 0,01*	1,55 ± 0,09	0,55 ± 0,04
АОА, %	25,5 ± 1,40	29,0 ± 0,65*	12,0 ± 0,34*	10,0 ± 0,17	30,0 ± 0,45
СОД, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.	2,35 ± 0,02	2,89 ± 0,01*	1,75 ± 0,04	1,78 ± 0,03	2,62 ± 0,01
Каталаза, мкат/л	9,7 ± 0,57	12,7 ± 0,35*	4,8 ± 0,36*	3,2 ± 0,21	10,4 ± 0,26
Иммуноглобулины, G мкмоль/л	54,0 ± 2,01	63,2 ± 2,51*	42,0 ± 1,54	32,0 ± 2,17	60,0 ± 1,97
Иммуноглобулины А, мкмоль/л	6,5 ± 0,20	8,1 ± 0,24*	3,8 ± 0,16	1,6 ± 0,07	6,8 ± 0,12
Иммуноглобулины М, мкмоль/л	0,59 ± 0,02	0,47 ± 0,01*	0,35 ± 0,01	0,60 ± 0,02	0,40 ± 0,01
КАСПА	1,0 ± 0,01	0,91 ± 0,02*	0,22 ± 0,01*	0,17 ± 0,01	1,65 ± 0,02
Смертность	0	0	10%	50%	0
Количество животных в опыте	60	60	60	120	60

Примечание. * Достоверность $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Выделяющиеся *фертильные факторы* сдерживают активность КПА. Введение *фитоэкдистерона*, естественного синтоксина, – сопровождается активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с иммуносупрессией, что позволяет организму сопереживать со стрессорными агентами.

Часть углеводного обмена вне митохондрий не требует присутствия кислорода (анаэробная фаза), начинается с глюкозо-6-фосфата и приводит к образованию *пировиноградной кислоты*. В присутствии кислорода следует полное окисление пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), с образованием углекислого газа и воды в митохондриях.

Введение *гликоделинов*, *фитоэкдистерона* сдерживает образование *пировиноградной кислоты*, и *малата*, которые идут на синтез щавелевоуксусной кислоты, из-за чего увеличивается количество промежуточных продуктов цикла Кребса. При отмене *фитоэкдистерона* и *гликоделинов* у животных, получающих глюкозу – значительное количество *пировиноградной кислоты* входит в цикл Кребса, образуя после декарбоксилирования C_2-фрагмент и большое количество энергии. От этого метаболического пути зависит сознательная моторная активность индивида, связанная с энергией, освобождающейся в нервной и мышечной системах. Глюкоза полностью окисляется аэробным путем прямого окисления (пентозный цикл Варбурга-Дикенса-Липмана или гексозомонофосфатный шунт), в котором образуется *рибоза*, необходимая для синтеза нуклеиновых кислот, превращающаяся также во фруктозу, затем в глюкозу, которая вновь может пойти по экономному пути прямого окисления. Пентозный цикл – не только источник *рибозы*, но и НАДФ и НАДФ.H_2. Под влиянием НАДФ.H_2 происходит восстановительное карбоксилирование *пирувата* в *малат*, из-за чего регенерируются дикарбоновые кислоты цикла Кребса. Обеспечивается участие в синтезе и гидроксилировании стероидов, а также в гидроксилировании предшественников адреналина и тироксина. Модулятором этих процессов являются *фитоэкдистерон и* другие *фитоэкдистероиды*. Увеличение концентрации ГАМК в гипоталамических структурах является индикатором включения СПА. Введение *фитоэкдистероидов* в течение двух недель способствует снижению активности КПА, с нормализацией липидного, углеводного и других видов обмена с восстановлением гомеостаза. Подобными свойствами обладают и *гликоделины*.

Нарушение выработки *фертильных факторов* является основным патогенетическим звеном в развитии болезней адаптации. При развитии гипертонии, инфаркта миокарда, сосудистых нарушений конечностей и мозга – снижается выработка *синтоксинов – фертильных факторов*, нарушаются обменные процессы в органах и тканях, приводя к усиленному распаду глюкозы за счет усиленного энергообразования в цикле Кребса и включению гипофизарно-адреналовой системы с запуском КПА, длительное действие которых вызывает *дизадаптацию*.

Активация СПА, улучшая агрегатное состояние крови, тормозя антиоксидантный потенциал мозга и крови, улучшая микроциркуляцию в зоне действия раздражителя, способствует нормализации патологического процесса. При стрессе гипоталамус через гипофиз модулирует ряд нейрогуморальных реакций, характерных для стресса. Трудно согласиться с П.Д. Горизонтовым [2], понимавшим под стрессом общую адаптивную реакцию, возникающую только в неблагоприятных жизненных условиях, угрожающих нарушению гомеостаза. Стрессовая реакция возникает всегда при действии любого раздражителя, но его реакция зависит от активности *фертильных факторов*, которые через активацию ГАМК запускают холинергические механизмы, сопровождающиеся включением СПА. Установлено, что при *эустрессе* – КАСПА > 1, при *дистрессе* (когда имеются уже повреждения) – КАСПА < 1.

Действие любого раздражителя (слабой, средней и сильной величины) сопровождается возбуждением адренореактивных структур мозга, что показано в наших экспериментах. Дистресс наступает не вследствие длительного и интенсивного напряжения, а в результате депрессии СПА – механизма, в норме ограничивающего действие КПА. При этом КАСПА становится < 1.

СПА, запускаемые через гипоталамические структуры *фертильными факторами* половых желез, активируют *стресс-лимитирующие системы*, повышают в 2–3 раза концентрацию ГАМК. Удаление половых желез у самцов и самок сопровождается отсутствием реакции АМГФ, ТБГ, ПЛЧ на действие раздражителя. Если крысы на 45-дневное холодовое воздействие отвечали включением стрессовой реакции (атрофия тимико-лимфатического аппарата, кровоизлияния по ходу желудочно-кишечного тракта и гипертрофия коркового слоя надпочечников) и соответствующими биохимическими изменениями (увеличение концентрации адреналина, норадреналина,

тиреоидных гормонов, кортизона, ТБГ, увеличением перекисного окисления липидов в мозге и крови с активацией иммуногенеза), то удаление половых желез сопровождалось *дистрессом* с резкой активацией КПА (снижением концентрации ТБГ и кортизона, адреналина и норадреналина и ГАМК), коагулопатией потребления с 50%-м смертельным исходом.

Активация КПА при стрессе оказывает существенное воздействие на биомембраны, выполняющие особые функции (барьерную, функцию матрицы белков-ферментов, каналов ионного транспорта и рецепторов). Главная особенность данной структуры состоит в наличии гидрофобной зоны, которая образована двумя слоями фосфолипидов, в который встроены функционально активные белки мембран. Интегральные белки образуют глобулы, включающие сахара и специфические липиды с образованием глико- и липопротеинов, погруженные в липидный бислой. В адаптации участвуют натрий/калиевая АТФаза, Са-АТФаза, рецепторно-ферментный комплекс аденилатциклазы, белки, образующие каналы медленной кальциевой проводимости. Катехоламины и *фертильные факторы* могут модифицировать жирно-кислотный состав и изменять активность перекисного окисления липидов.

Заключение

Адаптивные механизмы (*синтоксические* и *кататоксические*) включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Этим механизмом объясняется развитие второй фазы стресса *(резистентности*), которая напрямую зависит от состояния репродуктивной системы. При угасании репродуктивной системы быстрее наступает третья фаза стресса – *истощение*. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома. Репродуктивная система является сдерживающим фактором, обеспечивающим выживание организма при действии сильного раздражителя. Полученные экспериментальные данные указывают на действие *фертильных факторов* на уровне гипоталамических структур.

Функция выживания – поддерживаемая КПА, и функция репродукции, поддерживаемая СПА – работают в реципрокном режиме.

Список литературы

1. Восстановительная медицина: Монография / под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, В.М. Еськова. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. – Т. I. – 298 с.

2. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.

3. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщин: автореф. дис … д-ра мед. наук. – Тула, 2003.– 42 с.

4. Меерсон Ф.З. Адаптация. Стресс и профилактика. – М.: Наука, 1993. – 278 с.

5. Selye H.Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.

6. Selye H. На уровне целого организма. – М.: Наука, 1972. – 122 с.

7. Lenard J., Singer S. Protein conformation in cell membrane preparations as studied by optical rotatory dispersion and circular dichroism. – Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1966.– Vol. 56, № 1 – P. 18–28.

References

1. Vosstanovitel'naja medicina: Monografija / Pod red. A.A. Hadarceva, S.N. Gontareva, V.M. Es'kova. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaja oblastnaja tipografija», 2010. T. I. 298 p.

2. Gorizontov P.D. Gomeostaz, ego mehanizmy i znachenie – Gomeostaz. M.: Medicina, 1983. 240 p.

3. Karaseva Ju.V. Sistemnye psihonejroimmunologicheskie mehanizmy v adap¬tacionnyh vozmozhnostjah organizma zhenwin: Avtoref. dis…. dok. med. nauk, Tula, 2003. 42 p.

4. Meerson F.Z. Adaptacija. Stress i profilaktika. M.: Nauka, 1993. 278 p.

5. Selye G.Ocherki ob adaptacionnom sindrome. M.: Medgiz, 1960. 254 p.

6. Sel'e G. Na urovne celogo organizma. M.: Nauka, 1972. 122 p.

7. Lenard J., Singer S. Protein conformation in cell membrane preparations as studied by optical rotatory dispersion and circular dichroism. – Proc. Nat. Acad. Sci. US, 1966. Vol. 56. no. 1. pp. 18–28.

Рецензенты:

Субботина Т.И., д.м.н., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», г. Тула;

Фудин Н.А., д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе Учреждения Российской академии медицинских наук НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.

УДК 616.5-004.1

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Хрипунова А.А., Пасечников В.Д., Хрипунова И.Г.

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Ставрополь, e-mail: fktcz2007@yandex.ru

Изучены морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы, состояние липидного обмена и свертывающей системы крови у пациентов с системной склеродермией (ССД). В исследование включены 55 больных с ССД (женщины в возрасте от 34–56 лет), которые составили основную группу, и 30 условно-здоровых добровольцев, объединенных в группу контроля. Наряду с общеклиническим обследованием, в сыворотке крови пациентов обеих групп определяли показатели липидного спектра, свертывающей системы, проводили ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов брахиоцефальной области, ЭхоКГ с допплер-анализом и оценивали функцию эндотелия с использованием проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином. В ходе исследования у пациентов с ССД уже в дебюте заболевания выявлена высокая частота выраженного и «субклинического» атеросклероза, дисфункция эндотелия, увеличение сосудистой резистентности. Наличие таких факторов кардиоваскулярного риска, как артериальная гипертензия, утолщение комплекса интима-медия и дислипидемия, предопределяют развитие сосудистых нарушений, составляющих основу атеротромбоза у данной категории больных.

Ключевые слова: системная склеродермия, сердечно-сосудистая система, ультразвуковое дуплексное сканирование, толщина комплекса интима-медиа, дисфункция эндотелия

MORFO-FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM, EXCHANGE OF LIPIDS AND HEMOCOAGULATIONS PARAMETRES AT PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Khripunova A.A., Pasethnikov V.D., Khripunova I.G.

Stavropol State Medical Academy, Stavropol, e-mail: fktcz2007@yandex.ru

We have study of the morfo-functional features of cardiovascular system, condition of exchange of lipids and coagulation system of blood frequency at patients with systemic sclerosis (SSc). 55 patients with SSc are included in this research (women at the age from 34–56 years) which has made the basic group, and 30 conditional-healthy volunteers united in group of the control. In all patients of both groups defined indicators a spectrum of lipids, coagulation system, spent ultrasonic duplex scanning of vessels brakhiocephalic areas, doppler-analysis and estimated of endothelial function. During research at patients with SSc already in a disease debut are revealed high frequency of the expressed and «subclinical» atherosclerosis, endothelial dysfunction, increase in vascular resistance, and presence of such factors of cardiovascular risk as arterial hypertension, intima-media thickness and exchange infringements of lipid structure of the blood, predetermine development of the vascular infringements making a basis atherothrombosis at this category of patients.

Keywords: systemic sclerosis, cardiovascular system, ultrasonic duplex scanning, intima-media thickness, endothelial dysfunction

Как известно, системная склеродермия (ССД) главным образом характеризуется поражением сосудов микроциркуляторного русла, а синдром Рейно часто является первым симптомом заболевания [1, 4]. Несмотря на то, что сердце – один из основных органов, вовлеченных в патогенез ССД, исследование морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы при этом заболевании проводилось крайне редко [7]. В настоящее время показано, что, наряду с патологией микроциркуляторного русла, у половины больных ССД наблюдается поражение сосудов среднего калибра, которое в большинстве случаев является результатом атеросклероза [2, 3, 5]. Окклюзия сосудов и воспаление сосудистой стенки могут приводить к повреждению тканей при ССД [6]. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме кардиоваскулярных заболеваний при ССД, состояние сердечно-сосудистой системы при этом заболевании требует дальнейшего изучения.

Цель – изучение морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, состояние липидного обмена и свертывающей системы крови у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы исследования

В исследование методом сплошной выборки были включены 55 больных в возрасте от 34 до 56 лет, госпитализированных в ревматологическое отделение городского стационара по поводу ССД в течение последних 5 лет. Диагноз ССД был установлен в соответствии с действующими критериями диагностики на основании результатов клинических, капилляроскопических и иммунологических данных.

Контрольная группа, состоящая из 30 условно-здоровых добровольцев, была сопоставима по половозрастным характеристикам с исследуемой когортой.

Наряду с общеклиническим обследованием, в сыворотке крови пациентов обеих групп определяли показатели липидного спектра, свертывающей системы, проводили ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов брахиоцефальной области, ЭхоКГ с допплер-анализом и оценивали функцию эндотелия с использованием проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 16.0 for Windows. Достоверность различий исследуемых показателей рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента, методов непараметрической статистики: Манна-Уитни и χ^2. Для оценки связи между признаками применяли корреляционный анализ по методу Пирсона и Спирмана. Для всех видов анализа различия между изучаемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных ССД были изучены и проанализированы показатели, характеризующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца (табл. 1).

Таблица 1

Морфофункциональные показатели левых отделов сердца в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		Контроль (n = 30)
	с АГ (n = 24)	без АГ (n = 31)	
КСО, мл	52 ± 4,6*	49 ± 4,3*	40 ± 5,1
КДО, мл	145 ± 7,5*	142 ± 6,8*	126 ± 7,6
ЛП, см	4,0 ± 0,5**#	3,4 ± 0,5*	2,9 ± 0,3
КСР, см	4,2 ± 0,2**#	3,6 ± 0,3*	3,0 ± 0,2
КДР, см	4,92 ± 0,04*	4,74 ± 0,04	4,31 ± 0,04
ТЗСЛЖ, см	1,3 ± 0,2*	1,2 ± 0,3*	0,9 ± 0,1
ТМЖП, см	1,4 ± 0,2**	1,2 ± 0,2*	0,9 ± 0,1
ОТС	0,51 ± 0,07**	0,47 ± 0,06**	0,38 ± 0,05
ИММЛЖ, г/м^2	140 ± 5,2**	136 ± 3,1**	97 ± 3,2

Примечание. КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Достоверность различий между показателями опытной группы и контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; между показателями групп больных с АГ и без АГ: # – $p < 0,05$.

Прежде всего следует отметить увеличение толщины как МЖП, так и ЗСЛЖ по сравнению с контролем, причем в группе больных, страдающих АГ, утолщение МЖП и ЗСЛЖ было еще более выражено ($p < 0,05$). В связи с этим закономерными стали значимые различия расчетного параметра ОТС в сравниваемых группах. Наряду с этим в основной группе наблюдалось увеличение КСР ЛЖ, который у пациентов без АГ на 20% ($p < 0,05$), а у больных с АГ на 40% ($p < 0,01$) превышал показатели в группе контроля. Кроме того, у больных с тяжелым течением заболевания нарастали параметры остаточных объемов сердца, в большей степени КСР (на 30% у пациентов с АГ, $p < 0,05$).

Достоверно бóльшим в основной группе оказался и показатель ИММЛЖ по сравнению с представителями группы сравнения, что свидетельствовало о более выраженных процессах ремоделирования сердца у больных ССД. Увеличение степени и частоты гипертрофии миокарда ЛЖ у больных с АГ, влекущее за собой увеличение жесткости этой камеры сердца, сопровождается затруднением трансмитрального потока крови и, как следствие – дилатацией левого предсердия – наиболее слабой в функциональном отношении камеры сердца. По-видимому, этим и объясняются значимо бóльшие размеры ЛП у пациентов с АГ.

Наряду с оценкой морфофункциональных особенностей левых отделов сердца у пациентов с ССД нами было изучено состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики (табл. 2).

При оценке глобальной систолической функции ЛЖ установлено, что средние значения ФВ в обеих группах не выходили за диапазон нормы, однако у пациентов основной группы имелась значимая тенденция к снижению этого показателя, более выраженная у больных с АГ. Показатели центральной гемодинамики – МОК и СИ напротив, имели тенденцию к повышению

и достоверно отличались от контроля, причем изменения в большей степени были характерны для группы пациентов с АГ.

Показатели диастолической функции ЛЖ оценивали путем детального изучения трансмитрального кровотока. При этом в основной группе были выявлены значительные его изменения: снижение пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ по сравнению с показателями контрольной группы (67,8 ± 1,9 и 80,4 ± 2,8 см/с; $p < 0,001$) и достоверное увеличение скорости пика позднего наполнения ЛЖ (54,2 ± 1,6 и 43,7 ± 1,9 см/с; $p < 0,001$). Соотношение скоростей 1-го и 2-го пика у больных ССД было существенно ниже, чем в контроле (134,5 ± 7,1 и 200,1 ± 10,5 %; $p < 0,001$). Описанные изменения свидетельствуют о нарушении диастолической функции ЛЖ, увеличении гемодинамического вклада ЛП в общее наполнение ЛЖ, что отражает повышенную жесткость миокарда у больных ССД.

Таблица 2

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ССД

Показатель	Основная группа		Контроль (n = 30)
	с АГ (n = 24)	без АГ (n = 31)	
УО, мл	83 ± 7,6	79,2 ± 5,36	76,4 ± 5,28
МОК, л/мин	7,2 ± 0,2**#	5,5 ± 0,2**	4,3 ± 0,18
ФВ, %	52 ± 2,2**	56 ± 2,1**	71 ± 4,2
СИ, л/мин/м^2	2,9 ± 0,1*#	3,5 ± 0,2	3,52 ± 0,2

Примечание. УО – ударный объем, МОК – минутный объем кровообращения, ФВ – фракция выброса, СИ – систолический индекс

Достоверность различий между показателями опытной группы и контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; между показателями групп больных с АГ и без АГ: # – $p < 0,05$.

В ходе исследования большое внимание также уделялось изучению функционального состояния крупных сосудов и поиску доклинических признаков атеросклероза.

Так, при проведении ультрасонографии сонных артерий выявлено, что у больных ССД в сочетании с АГ отмечено достоверное увеличение толщины КИМ во всех трех локализациях по сравнению с контрольной группой, в то время как в группе больных без АГ была увеличена лишь толщина луковицы ОСА (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных ССД без АГ и с АГ

Группы	ОСА, мм.	Луковица, мм.	ВСА, мм.
ССД + АГ	0,91 ± 0,04*#	1,11 ± 0,06*	1,17 ± 0,06*#
ССД без АГ	0,79 ± 0,03*	0,96 ± 0,04*	0,81 ± 0,04*
Контроль	0,61 ± 0,01	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,02

Примечание. Достоверность различий между показателями опытной группы и контроля: * – $p < 0,05$; между показателями групп больных с АГ и без АГ: # – $p < 0,05$.

Установлено, что среди пациентов с увеличенным показателем ТИМ кардиальные жалобы предъявляют 48 %, из них острые сосудистые катастрофы в анамнезе зафиксированы у 83 %, в основном у больных с АГ.

Это подтверждает данные о том, что тесная взаимосвязь утолщения стенки сонной артерии и риска развития кардиоваскулярных катастроф ассоциируется с высокой частотой встречаемости повышенных значений ТИМ у бессимптомных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Следует особо подчеркнуть высокую частоту встречаемости атеросклеротических бляшек (АТБ) у пациентов с ССД. Так, по результатам ультрасонографии сонных артерий из 55 человек основной группы у 22 обнаружены АТБ, что составляет 40 % и достоверно выше по сравнению с контролем. Статистически значимых различий по этому показателю между больными с наличием и отсутствием АГ не выявлено. На основании этих данных можно сделать вывод, что пациенты с ССД находятся в группе очень высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

При исследовании функции эндотелия – важного независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – получены следующие результаты. В груп-

пе больных ССД отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии (ПА) в покое и уменьшение показателя эндотелий-зависимой вазодилятации (ЭЗВД) по сравнению с группой контроля. При сравнении изучаемых параметров у пациентов с АГ и без АГ выявлено, что пациенты с ССД в сочетании с АГ имели достоверно более низкие показатели прироста диаметра плечевой артерии при проведении проб как с реактивной гиперемией (РГ), так и с нитроглицерином (НГ), в то время как у больных с ССД без АГ, напротив, ЭНВД, отражающая реакцию сосудистой стенки в ответ на введение экзогенного нитрата оказалась большей, чем в контроле. Очевидно, повышенная реактивность сосудистой стенки в ответ на нитроглицерин у этих пациентов может быть косвенным свидетельством дефицита продукции эндогенного оксида азота (табл. 4).

Таблица 4

Показатели функции эндотелия в зависимости от наличия ССД и АГ

Показатели	ССД+АГ, (n = 24)	ССД без АГ, (n = 31)	Контрольная группа, (n = 30)
D0, мм	3,11 ± 0,3*	3,65 ± 0,3*	5,53 ± 0,6
D1 РГ, мм	3,3 ± 0,4*	3,88 ± 0,4*	6,30 ± 0,5
Δ D РГ, %	6,01 ± 0,4*	6,4 ± 0,5*	13,9 ± 0,8
D2 НГ, мм	3,35 ± 0,3*	4,2 ± 0,42*	6,36 ± 0,5
Δ DНГ, %	7,74 ± 0,47*	15,2 ± 0,53#	15,05 ± 0,58

Примечание. Достоверность различий между показателями опытной группы и контроля: * – $p < 0,05$; между показателями групп больных с АГ и без АГ: # – $p < 0,05$.

Из результатов исследования показателей свертывающей системы крови больных ССД при сопоставлении с аналогичными параметрами контрольной группы, обращают на себя внимание достоверное ($p < 0,05$-0,001) укорочение протромбинового времени, АЧТВ и уменьшение ПТИ и МНО, а также увеличение таких важнейших гемокоагуляционных параметров, как фибриноген, РФМК и ПДФ ($p < 0,001$) (табл. 5).

Таблица 5

Основные показатели свертывающей системы крови у пациентов с ССД и в группе контроля

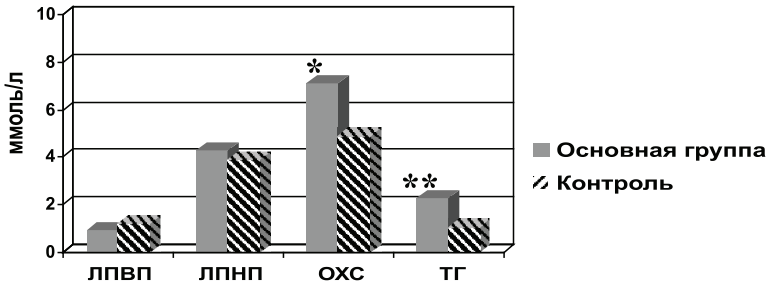
Показатели	ССД, (n = 55)	Контрольная группа, (n = 30)	P
Протромбиновое время, с	11,2 ± 0,5*	16,2 ± 1,3	p = 0,04
АЧТВ, с	20,9 ± 1,5**	36,7 ± 2,9	p = 0,009
ПТИ, %	73,1 ± 6,8**	100,6 ± 8,3	p = 0,0087
МНО, у.е.	1,21 ± 0,12*	1,52 ± 0,12	p = 0,036
Фибриноген, г/л	6,2 ± 0,4**	3,5 ± 0,2	p = 0,0093
РФМК, мг%	12,3 ± 0,47***	5,2 ± 0,13	p = 0,0008
ПДФ, мг%	10,2 ± 0,4***	4,6 ± 0,8	p = 0,0008

Примечание. Достоверность различий между показателями опытной группы и контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Выявленное значимое укорочение АЧТВ у пациентов с ССД можно назвать ведущим параметром в оценке гемокоагуляционного состояния, поскольку этот тест позволяет выявить функциональную недостаточность всех факторов внутреннего пути свертывания, а также дефицит прекалликреина (фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактора Фитцджеральда).

Выявленные сдвиги со стороны гемокоагуляционных показателей крови у больных ССД свидетельствуют об отчетливом сдвиге процесса свертывания крови в сторону гиперкоагуляции.

Результаты исследования липидного спектра крови показывают, что у пациентов с ССД, независимо от клинико-лабораторных особенностей заболевания, давности и степени воспалительной активности процесса, отмечаются статистически достоверное повышение содержания ОХС, ТГ и тенденция к уменьшению концентрации ХС ЛПВП по сравнению с контрольной группой (рисунок). Причем лидирующая роль в этой дислипидемической триаде принадлежала гипертриглицеридемии (в 17,6 % случаев изолированной).



*Липидный профиль крови у пациентов основной (n = 55) и контрольной (n = 30) групп: * – p < 0,05, ** – p < 0,01*

Следовательно, для больных ССД в подавляющем большинстве случаев характерна дислипидемия за счет преобладания проатерогенных фракций, которая наряду с эндотелиальной дисфункцией запускает механизм атерогенеза.

Выводы

Таким образом, для ССД характерна высокая частота выраженного и «субклинического» атеросклероза. Учитывая, что дисфункция эндотелия и увеличение сосудистой резистентности выявляются уже в дебюте заболевания, наличие таких факторов кардиоваскулярного риска, как АГ, утолщение КИМ и дислипидемия, предопределяют развитие сосудистых нарушений, составляющих основу атеротромбоза у пациентов с ССД.

Список литературы

1. Алекперов Р.Т. Классификация микроангиопатии при системной склеродермии // Тер. архив. – 2005. – №5. – С. 52–56.

2. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой / Л.К. Козлова, Т.Ф. Тамгина, Т.В. Нуждина, Т.В. Антоненко, Е.М. Алехина // Тер. архив. – 2001. – №5. – С. 33–36.

3. Котельникова Г.П., Гусева Н.Г. Эхокардиографическое изучение состояния сердца при системной склеродермии // Тер. архив. – 1986. – №12. – С. 87–91.

4. Малахов А.Б., Давтян В.Г., Геппе Н.А., Осминина М.К. Системная склеродермия: современные аспекты проблемы // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №2. – С. 41–45.

5. Митьковская Н.П., Пименова Т.Н. Ультразвуковая оценка состояния сердца и давления в легочной артерии у больных ревматическими заболеваниями // Тер. архив. – 1992. – №12. – С. 37–41.

6. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. – 2008. – №11. – С. 128–135.

7. Akram MR, Handler CE, Williams M et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma // Rheumatology. – 2006. – №45. – P. 1395–1398.

References

1. Alekperov R.T. Klassifikacija mikroangiopatii pri sistemnoj sklerodermii – Ter. arhiv. – 2005. no. 5. pp. 52–56.

2. Kozlova L.K., Tamgina T.F., Nuzhdina T.V., Antonenko T.V., Alehina E.M. Funkcional'naja ocenka sostojanija serdca po dannym jehokardiografii i sostojanija lipidnogo obmena u bol'nyh sistemnoj sklerodermiej i sistemnoj krasnoj volchankoj – Ter. arhiv. 2001. no. 5. pp. 33–36.

3. Kotel'nikova G.P., Guseva N.G. Jehokardiograficheskoe izuchenie sostojanija serdca pri sistemnoj sklerodermii – Ter. arhiv. 1986. no. 12. pp. 87–91.

4. Malahov A.B., Davtjan V.G., Geppe N.A., Osminina M.K. Sistemnaja sklerodermija: sovremennye aspekty problemy – Consilium medicum. 2006. t. 8. no. 2. pp. 41–45.

5. Mit'kovskaja N.P., Pimenova T.N. Ul'trazvukovaja ocenka sostojanija serdca i davlenija v legochnoj arterii u bol'nyh revmaticheskimi zabolevanijami – Ter. arhiv. 1992. no. 12. pp. 37–41.

6. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Aterotromboz pri autoimmunnyh zabolevanijah: sovremennoe sostojanie problemy – Consilium Medicum. 2008. no. 11. pp. 128–135.

7. Akram MR, Handler CE, Williams M et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma // Rheumatology. 2006. no.45. pp. 1395–1398.

Рецензенты:

Елисеева Л.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Тотров И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и сестринского дела ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 01.03.2012.

УДК 616.36-002-053.2-022.6

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В РЕПЛИКАТИВНУЮ ФАЗУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Чурбакова О.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, e-mail: o_churbakova@mail.ru

Одной из главных проблем детских инфекций остается заболеваемость вирусными гепатитами. В настоящее время особенно остро стоит вопрос заболеваемости хроническими гепатитами у детей и подростков. В статье рассматриваются особенности течения хронического вирусного гепатита В у детей и подростков в репликативную фазу заболевания, особенности клинических симптомов и синдромов течения болезни. Под наблюдением находились 206 детей и подростков с хроническим вирусным гепатитом В в возрасте от 7 месяцев до 18 лет. В соответствии с поставленным диагнозом больные хроническим вирусным гепатитом В были разделены на две фазы: репликативная и интегративная. Из обследованных детей и подростков наблюдалась фаза репликации у 118 пациентов. Были проведены исследования с применением общеклинических, биохимических, инструментальных методов исследования. Фаза репликации характеризовалась наличием выраженных биохимических синдромов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, репликативная фаза, клинические симптомы и синдромы

CLINICAL CURRENT OF THE CHRONIC VIRUS HEPATITES B IN THE REPLICATIVE PHASE AT CHILDREN AND TEENAGERS

Churbakova O.V.

Samara state medical university, Samar, e-mail: o_churbakova@mail.ru

One of the main problems of children's infections still has desease of virus hepatites. Now especially sharply there is a question of desease of chronic hepatites at children and teenagers. In clause features of current of Chronic Virus Hepatites B at children and teenagers in replicative phase of disease are considered, features of clinical symptoms and syndromes of current of illness. Under supervision there were 206 children and teenagers with Chronic Virus Hepatites B in the age of from 7 months till 18 years. According to the put diagnosis sick of Chronic Virus Hepatites B have been divided on two phases: replicative and integration. From the surveyed children and teenagers the replicative phase at 118 patients was observed. Have been carried out researches with application general-clinical, biochemical, tool methods of research. The replicative phase was characterized by presence of the expressed biochemical syndromes.

Keywords: chronic virus hepatites, replicative phase, clinical symptoms and syndromes

В настоящее время особенно остро стоит вопрос заболеваемости хроническими вирусными гепатитами у детей и подростков. Инфекция, вызываемая вирусом гепатита В (HBV), – одно из наиболее часто встречаемых инфекционных заболеваний [4]. Эпидемиологическая ситуация заболеваемости хроническим вирусными гепатитами у детей остается важной и пока нерешенной проблемой общества. Только комплексное обследование пациента с учетом анамнеза, клинического и биохимического обследования позволяет установить фазу инфекции, часто требуется динамическое наблюдение.

Цель работы – оценить клинические особенности течения хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) у детей и подростков в репликативную фазу по данным детского инфекционного отделения ММУ ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 206 детей с ХВГВ в возрасте от 7 месяцев до 18 лет. В соответствии с поставленным диагнозом больные ХВГ были разделены на две фазы: репликативная и интегративная. Из обследованных детей у 34,5 % с ХВГВ наблюдалась фаза репликации.

Были проведены наблюдения детей и подростков, больных ХВГВ, с применением общеклинических, биохимических, инструментальных методов исследования. Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анжелес, 1994 г.) и МКБ 10 пересмотр (1995 г.) (Международная статистическая классификация, 1995 г.) [5, 7].

Верификация диагноза проводилась методом ПЦР и ИФА. Этиологическая связь хронических форм заболевания у всех больных HBV была обоснована выявлением в сыворотке крови маркеров.

Полученные в ходе работы данные регистрировались в индивидуальных картах с одновременным кодированием для последующей компьютерной обработки.

Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office-2010 и CorelDraw-13.

Результаты исследования и их обсуждение

При ХВГВ у детей и подростков тяжесть состояния варьировалась от удовлетворительного до тяжелого. В 83,1 % детей констатировали состояние средней тяжести.

Клиническая картина ХВГВ у наблюдаемых нами больных характеризовалась малосимптомностью (табл. 1). Именно этим

можно объяснить тот факт, что большинство больных были выявлены «случайно» при обследовании по поводу сопутствующего заболевания.

Таблица 1

Клинические проявления у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Клинические проявления	*n* = 118	
	Абс.	%
Жалобы		
Слабость, утомляемость	32	27,1
Головная боль	10	8,5
Снижение аппетита	20	17,0
Тошнота, горечь во рту	12	10,2
Носовые кровотечения	6	5,1
Боли в животе	16	13,6
Осмотр		
Бледность	10	8,5
Кожные телеангиоэктазии	4	3,4
Желтуха	4	3,4
Увеличение печени (на 1-3см)	60	50,8
Увеличение печени (на 3-5см и >)	10	8,5
Увеличение селезенки	8	6,8

У 22,9% в репликативную фазу имелись сопутствующие заболевания: онкогематологические заболевания – 12,7%, бронхиальная астма – 3,4%, пиелонефрит – 3,4%, лямблиоз – 3,4%.

Среди основных клинических синдромов наблюдались астеновегетативный, диспепсический, болевой, гепатомегалия, геморрагический. Ребенок предъявляет жалобы на повышенную утомляемость, головные боли, периодически – носовые кровотечения, боли в животе ноющего характера и диспептические явления, не связанные с приемом пищи или физической нагрузкой [3].

Совокупность симптомов интоксикации у детей с ХВГВ обозначалась как астеновегетативный синдром, который проявлялся жалобами на быструю утомляемость, слабость, головные боли и снижение аппетита и отмечался у 32 (27,12%) детей и подростков.

Диспепсические (тошнота, горечь во рту, нарушения стула) симптомы встречались редко. На наличие тошноты и горечи во рту жаловались 10,17% детей и подростков.

Болевой синдром встречался редко. Анализируя жалобы наших пациентов, можно увидеть, что чаще предъявлялись жалобы на боли в животе 13,56%. Болевые ощущения, прежде всего, можно объяснить выявленными изменениями со стороны желчевыводящих путей в виде дискинезии, панкреатита, холецистита. Боли в животе были связаны с наличием сопутствующей патологии (87,1%): с дискинезией желчевыводящих путей (64,5%), гастродуоденитом (66,0%), панкреатитом (6,5%), лямблиозом (1,6%).

Геморрагический синдром не относился к частым клиническим проявлениям. Так, носовые кровотечения отмечались у 5,1% больных.

Желтуха кожи и склер зарегистрирована у 3,4% детей и подростков. Визуальные маркеры хронизации: кожные телеангиоэктазии, пальмарная эритема встречались у больных редко (3,4%).

Гепатомегалия является наиболее постоянным, часто единственным объективным клиническим признаком патологических изменений в печени. Гепатомегалия отмечалась при осмотре у 50,8% (увеличение печени 1–3 см) и у 8,5% больных печень была увеличена свыше 3 см. Спленомегалия, характеризующая генерализованную реакцию ретикуло-эндотелиальной системы, наблюдалась – у 6,8%. Частота встречаемости основных клинических синдромов ХВГВ у детей и подростков представлена на рис. 1.

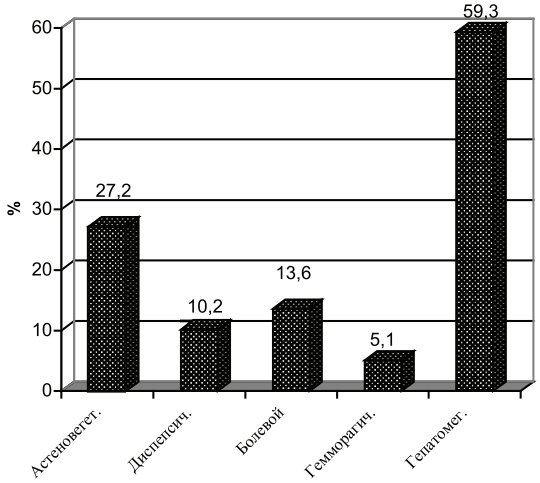


Рис. 1. Частота встречаемости основных клинических синдромов ХВГВ у детей и подростков

Анализ биохимических показателей крови является показателем состояния гепатобилиарной системы. Об активации патологического процесса можно судить по уровню аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови, который отражает степень поражения печени [2].

Для диагностики и прогнозирования течения хронического вирусного гепатита клиницисты чаще всего используют цитолитический синдром (определение АлАТ, АсАТ).

Данные лабораторно-инструментального обследования больных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные биохимические показатели у детей и подростков с ХВГВ

Показатель	Единицы измерения	ХВГВ	Контрольная группа
АлАТ	ммоль/л	3,3 ± 0,78**	0,71 ± 0,48
АсАТ	ммоль/л	2,13 ± 0,63**	0,64 ± 0,056
Билирубин	мкмоль/л	22,46 ± 0,4***	14,56 ± 0,59
Холестерин	ммоль/л	4,0 ± 0,14***	5,4 ± 0,15
Щелочная фосфотаза	ед.	252,21 ± 2,44**	23,18 ± 2,45
Общий белок	г/л	75,64 ± 0,58***	72,4 ± 0,29
Альбумины	%	61,97 ± 0,084**	61,08 ± 0,42
α-глобулины	%	12,32 ± 0,45***	8,26 ± 0,24
ß-глобулины	%	11,15 ± 0,35***	9,95 ± 0,74
γ-глобулины	%	14,58 ± 0,53**	13,75 ± 0,54
Тимоловая проба	ед.	5,23 ± 0,51***	2,43 ± 0,25

Примечание. Уровни достоверности различия с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

О наличии цитолитического синдрома мы судили по изменению уровня аминотрансфераз (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Он отмечался у больных с ХГВ в 43,2 % случаев. Повышение уровня АлАТ в 1,5–2 раза относительно нормальных значений было выявлено у 30 детей ,3–10 раз – у 3 пациентов. Высокий уровень АлАТ (более чем в 10 раз нормы) выявлен при поступлении у 3 детей и подростков. Степень выраженности трансфераземии в отдельные периоды болезни может существенно варьироваться, а для некоторых больных свойствен монотонный уровень активности ферментов. По определению Ющук Н.Д., Климовой Е.А., Знойко О.О. и др. (2010) [9], при хроническом гепатите В уровень АлАТ может быть больше нормы или волнообразно повышенный. Это, возможно, объясняет отсутствие значительной гиперферментации у наблюдаемых нами больных.

Примерно у 15–30 % детей, заразившихся в раннем детском возрасте, хроническая HBV-инфекция протекает с клинической симптоматикой и повышением активности АлАТ [8].

О присутствии холестатического синдрома свидетельствовало повышение общего билирубина в сыворотке крови, повышение содержания холестерина, активности щелочной фосфатазы. Холестаз выявлялся более чем у 33,4 %.

Отражением пигментной функции печени является содержание в сыворотке крови билирубина и продуктов его восстановления. Синдром Жильбера наблюдался у 14,3 % детей. Увеличение уровня общего билирубина более 21 мкмоль/л отмечено у 15,3 % наблюдаемых больных.

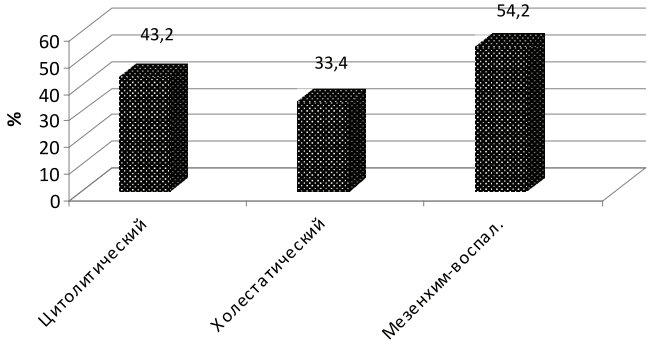


Рис. 2. Частота встречаемости основных биохимических синдромов ХВГВ у детей и подростков

У 89,1 % больных отмечалось повышение щелочной фосфатазы, что является показателем холестаза.

Мезенхимально-воспалительный синдром, характеризующийся повышением α, ß-глобулинов, тимоловой пробы в сыворотке крови, встречался в наших наблюдениях у 54,2 % детей и подростков. При этом отмечалось повышение тимоловой пробы у 62 % детей.

При рассмотрении содержания общего белка и белковых фракций у больных ХВГВ отмечено, что гиперпротеинемия наблюдалась у 38,4 % больных, гипоальбуминемия выявлена у 69,2 %, что отражает нарастающее повреждение печени. Повышение γ-глобулинов у детей и подростков наблюдалось в 21,7 %, что характерно для ХВГВ в стадии обострения.

Всем нашим пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. По результатам ультразвукового исследования имелись изменения в виде неоднородности эхоструктуры, повышения эхогенности, усиления сосудистого рисунка, аномалии развития в виде перегибов шейки, тела и дна, наличие перетяжек желчного пузыря, которые представлены в табл. 3.

Таблица 3

Характеристики печени по данным ультразвукового исследования у детей и подростков

		ХВГВ	
		Абс	%
Эхоструктура	Однородная	8	6,8
	Неоднородная	110	93,2
Эхогенность	Изоэхогенное	28	23,7
	Гиперэхогенное	78	66,1
Сосудистый рисунок	Сохранен	99	83,9
	Деформирован	5	4,2
	Обеднен	14	11,9
Перегиб желчного пузыря	В теле	36	30,5
	В шейке	56	47,5
	Двойной, тройной	14	11,9

Фиброгастродуоденоскопические исследования позволили установить у многих обследованных больных ХВГВ признаки хронического воспаления слизистой желудка в виде гастритов и дуоденитов 83,6 %. Поверхностные и полные эрозии были обнаружены на слизистой антрального отдела желудка – 8,3 %. Нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных были представлены дуодено-гастральным рефлюксом – 12,7 % в репликативную фазу. Поверхностные и полные эрозии были обнаружены на слизистой антрального отдела желудка – 8,3 %.

Так же, как и у И.П. Барановой и соавт. (2007) [1], С.С. Сафарова (2007) [6], гепатит В был верифицирован у нас методами ИФА и ПЦР.

Выводы

1. Хронический вирусный гепатит В у 54,3 % детей и подростков протекает преимущественно в стертой малосимптомной форме, без желтухи, с незначительными отклонениями от нормы биохимических показателей функций печени.
2. Фаза репликации характеризовалась наличием выраженных биохимических синдромов, характерных для хронического вирусного гепатита В.
3. К числу частых осложнений относятся холециститы, холангиты, дискинезии желчевыводящих путей, панкреатиты, которые наблюдаются при ХВГВ у детей и подростков.
4. У 22,9 % в репликативную фазу ХВГВ у детей и подростков имелись сопутствующие заболевания.

Список литературы

1. Иммуномоделирующая эффективность циклоферона при лечении гепатита В у подростков в зависимости от исходного уровня иммунологических нарушений / И.П. Баранова. Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: материалы VI конгресса педиатров-инфекционистов России, 13-14 декабря, 2007 г., Москва. – М., 2007. – С. 28–29.

2. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол,, колопроктол. – М.,2005. – Т.XI, №3. – С. 24–29.

3. Московская И.А. Болезни печени у детей; под ред. М.Я. Студеникина. – Тула: Гриф и К., 2007. – 536 с.

4. Пирогова И.Ю. Определение стадии фиброза и гистологической активности хронической HBV-инфекции с помощью интегральной оценки неинвазивных методов // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8, № 3. – С. 40.

5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Изд-во «Диалект»; М., 2005. – С. 171–173.

6. Сафаров С.С. Противовирусная иммунокорригирующая терапия при хроническом гепатите В у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: материалы VI конгресса педиатров-инфекционистов России, 13-14 декабря, 2007 г., Москва. – М., 2007. – С. 144–145.

7. Фармакотерапия детских болезней: руководство для врачей: Гл.34.3: Хронические гепатиты: Руководство для

врачей / под ред. А.Д. Царегородцева – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. – С. 549–552.

8. Юджин Р., Шифф Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Меддрей; пер. с англ. В.Ю. Халатова; под ред. В.Т. Ивашкина, Е.А. Климовой, И.Г. Никитина, Е.Н. Широковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.

9. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Ющук, Е.А. Климовой, О.О. Знойко и др. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол,, колопроктол. – М., 2010. – Т.XX, №6. – С. 4–50.

Referencen

1. Baranova I.P. Immunomodelirujushchaja efficiency of cyclophoron at treatment of a hepatites In at teenagers depending on an initial level immunologic infringements / I.P. Baranova. L.A. Musatova, L.I. Krasnova, etc. – Materials of VI congress of pediatrists- infectious of Russia «Pressing questions of an infectious pathology and vaccinal prevention at children», December, 13–14th, 2007, Moscow. 2007. pp. 28–29.

2. Ivashkin V.T., Mamaev S.N., Lukina E.A. Feature of the immune answer at sick of a chronic virus hepatites C – the Russian magazine Gastroenterolog., hepathol., coloproct. 2005. T. XI, no. 3. pp. 24–29.

3. The Moscowskay I.A. Illness of a liver at children / I.A. Moscowskay; under edit. M.J. Studenikina. Tula: Grif and K., 2007. 536 p.

4. Pirogov I.U. Definition of a stage fibrosis and histologic activity of a chronic HBV-infection by means of an integrated estimation of nonivasive methods – Infectious diseases. 2010. T.8, 3. pp. 40.

5. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinovyeva E.N. Bas clinical hepathology. Diseases of a liver and biliarnic systems. SpB.: «Publishing house Dialect»; M., 2005. pp. 171–173.

6. Pharmacotherapy of children's illnesses: a management for doctors: H.34.3: the Chronic hepatites: the Management for doctors/under edit. A.D.Tsaregorodtseva – m:Open Company Medical news agency, 2010. pp. 549–552.

7. Udgene R., Shiff The Virus hepatites and cholestatic diseases / Udgene R., Shiff, Michael F.Sorrel, Uillis S. Meddrej; recal. from English V.J. Halatova; under edit. V.T. Ivashkina, E.A. Klimovoj, I.G. Nikitin, E.N. Shirokovoj. M.: GEOTAR-MEDIA, 2010. 408 p.

8. Jushchuk N.D., Klimovoj E.A., Znojko O.O., etc. al. The Report of diagnostics and treatment sick of Virus Hepatites B and C – Russian magazine Gastroenterolog., hepathol., coloproct. 2010. T.XX, no. 6. pp. 4–50.

Рецензенты:

Мазур Л.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара;

Печкуров Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 23.02.2012.

УДК 612.127.2:616.24-008.811.1: 616.233-072.1

САТУРАЦИЯ КИСЛОРОДА ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ БРОНХОРЕЕЙ: АНАЛИЗ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

[1]Штейнер М.Л., [1]Жестков А.В., [2]Штейнер С.М.

[1]ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Самара, e-mail: info@samsmu.ru;
[2]ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Продолжено изучение закономерности изменения сатурации кислорода во время фибробронхоскопии у пациентов с массивной бронхореей. Предварительные данные были представлены в №6 2011. Проанализирована периодическая составляющая. Для периодической составляющей выведена формула $f_п(t) = e^{(a \cdot t + b)} \cdot \sin(c \cdot t + d)$. Коэффициенты *a, b, c* и *d* определены методом Левенберга-Марквардта. Форма периодической составляющей не зависит от этиологических причин массивной бронхореи и вида респираторной протекции фибробронхоскопии. Причина периодических колебаний сатурации кислорода связана исключительно с движением в трахеобронхиальном дереве бронхиального секрета во время проведения фибробронхоскопии. Эффективная респираторная протекция обеспечивает затухающий характер колебаний сатурации кислорода.

Ключевые слова: фибробронхоскопия, сатурация кислорода, периодическая составляющая

OXIGEN SATURATION DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHORRHEA: ANALYSIS OF PERIODIC COMPONENT

[1]Shteiner M.L., [1]Zhestkov A.V., [2]Shteiner S.M.

[1]Samara State Medical University, Samara, e-mail: info@samsmu.ru;
[2]The Moscow state university of M.V.Lomonosova, Moscow

We continued to examine the regularities of changes in oxygen saturation during fiberoptic bronchoscopy in patients with massive bronchorrhea. Preliminary data were presented in a number 6, 2011. We have analyzed the periodic component and derived a formula ($f_{periodic}(t) = e^{(a \cdot t + b)} \cdot \sin(c \cdot t + d)$). The coefficients *a, b, c* and *d* have been determined by the Levenberg-Marquardt method. The form of the periodic component is not dependent of the etiology of the massive bronchorrhea and type of respiratory protection during fiberoptic bronchoscopy. The cause of periodic fluctuations of the oxygen saturation is associated only with the movement of the bronchial secretions in the tracheobronchial tree during fiberoptic bronchoscopy. Effective respiratory protection provides damped fluctuations of oxygen saturation

Keywords: fiberoptic bronchoscopy, oxygen saturation, periodic component

Пульсоксиметрия является ведущей методикой для отслеживания гипоксемии во время проведения фибробронхоскопии (ФБС) в режиме реального времени [5].

В представленных материалах продолжен анализ динамики сатурации кислорода (SaO_2) у пациентов с выраженной бронхореей во время проведения ФБС на фоне различных вариантов респираторной протекции. В ранее проведённых исследованиях было выяснено, зависимость SaO_2 (f) от времени проведения ФБС (t) определяется в виде суммы двух функций:

$$f(t) = f_л(t) + f_п(t).$$

Функция $f_л(t)$ отражает линейную составляющую, а функция $f_п(t)$ – периодическую составляющую [4].

Цель настоящей работы – изучение периодической составляющей зависимости SaO_2 от времени проведения ФБС у пациентов с выраженной бронхореей.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было продолжено изучение 4-х групп клинического наблюдения, в состав которых включались пациенты с тяжёлой дыхательной недостаточностью (III степени по классификации Дембо А.Г., 1957), массивной обструкцией бронхиальным секретом и неэффективной собственной экспекторацией на фоне различной лёгочной патологии. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нозологический состав наблюдаемых групп

Нозологический состав	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество пациентов в группе	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)
ХОБЛ	462 (46,2%)	513 (51,3%)	483 (48,3%)	511 (51,1%)
Бронхиальная астма	69 (6,9%)	114 (11,4%)	104 (10,4%)	90 (9,0%)
Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ	19 (1,9%)	24 (2,4%)	25 (2,5%)	34 (3,4%)
Пневмония на фоне ХОБЛ	332 (33,2%)	250 (25,0%)	313 (31,3%)	292 (29,2%)
Пневмония	118 (11,8%)	99 (9,9%)	75 (7,5%)	73 (7,3%)

I группа обследованных – 1000 человек. Группа оценивалась ретроспективно. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось традиционным способом (без респираторной поддержки).

II группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне трансназальной подачи кислорода.

III группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной) [1, 2].

IV группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне респираторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы [3].

ФБС пациентам всех групп проводилась фибробронхоскопами FB-15H, FB-15P (фирма «Pentax», Япония) с наружным диаметром 5 мм и диаметром биопсийного канала 2,2 мм.

Контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью многофункционального монитора UT 4000A (Goldway Industrial, КНР), имеющего возможность одновременно регистрировать SaO_2 (каждые 15 секунд), частоту сердечных сокращений (ЧСС) (каждые 15 секунд), артериальное давление (АД) (каждые 120 секунд). Эти показатели одновременно выводились на табло дисплея и сохранялись вплоть до регистрации новых значений. Одновременно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в первых трёх стандартных отведениях.

Изучалась периодическая компонента функциональной зависимости (SaO_2) от времени проведения ФБС на фоне использования различных вариантов респираторной протекции.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведённых исследований выявлена однотипность динамики периодической компоненты SaO_2 как в различных группах клинического наблюдения, так и внутри групп, независимо от этиологической принадлежности массивной обструкции бронхиальным секретом (рис. 1–4).

Для описания периодической составляющей ($f_п(t)$) динамики SaO_2 ($f_п(t)$) выведено уравнение следующего вида:

$$f_п(t) = e^{(a \cdot t + b)} \cdot \sin(c \cdot t + d),$$

где e является основанием натуральных логарифмов (e = 2,7182818284590452...).

Коэффициенты a, b, c и d определены методом Левенберга-Марквардта (табл. 2).

Анализ функциональной зависимости SaO_2 (f) от времени проведения ФБС (t), проведённый ранее, показал, что при наличии массивной бронхиальной обструкции избыточным количеством бронхиального секрета она может быть представлена в виде суммы двух составляющих: линейной и периодической.

Наличие периодической составляющей связано, по нашему мнению, с движением избыточного количества бронхиального секрета в трахеобронхиальном дереве. Во время проведения фибробронхоскопа до голосовых складок SaO_2 существенно не меняется. При проведении фибробронхоскопа в трахею измения SaO_2 при массивной обструкции нижних дыхательных путей носят, как правило, волнообразный характер. Это происходит потому, что в результате работы электроотсоса бронхиальный секрет выводится из верхнедолевых и промежуточных бронхов в главные,

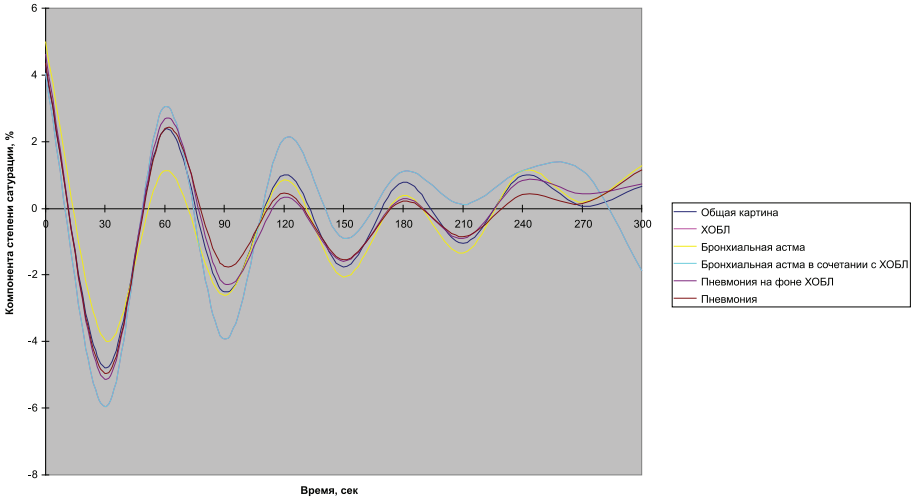


Рис. 1. Динамика периодической компоненты сатурации (I группа)

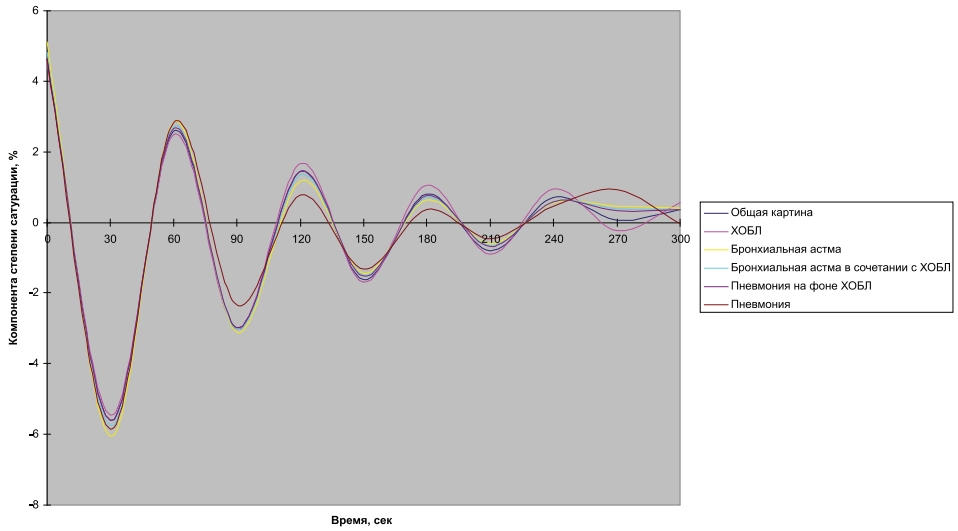


Рис. 2. Динамика периодической компоненты сатурации (II группа)

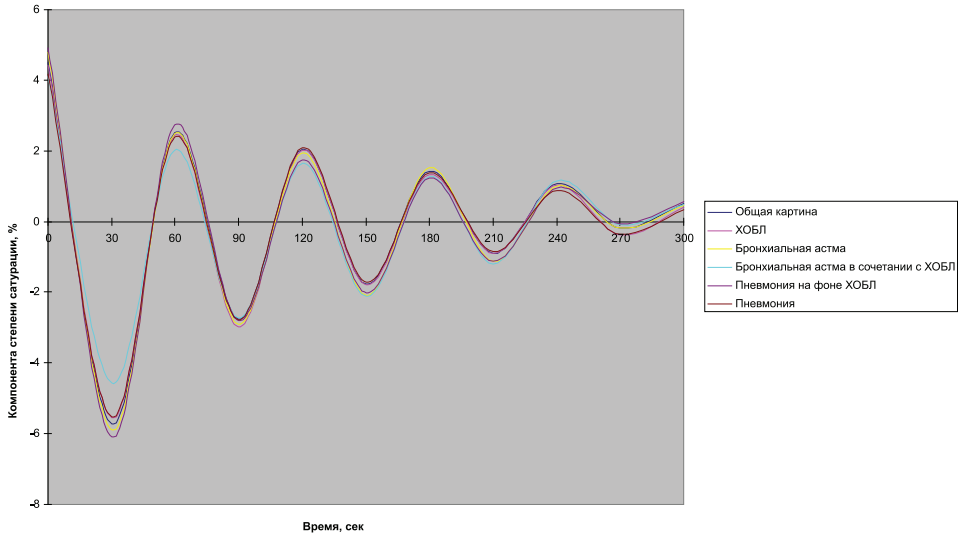


Рис. 3. Динамика периодической компоненты сатурации (III группа)

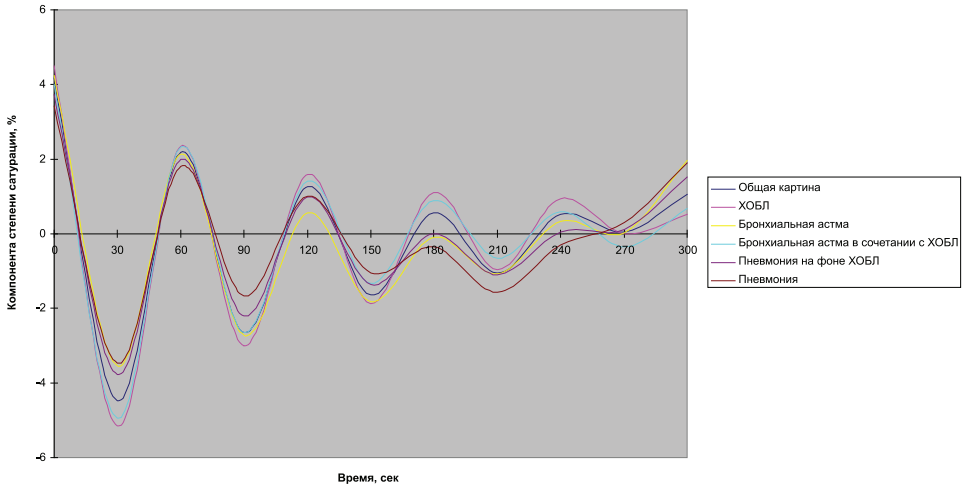


Рис. 4. Динамика периодической компоненты сатурации (IV группа)

временно уменьшая их просвет, иногда до почти полной обтурации. Именно поэтому самая первая волна имеет максимальную амплитуду и, соответственно, самое значительное падение SaO_2. После её осуществления и восстановления нормальной проходимости главного бронха SaO_2 полностью или частично восстанавливается. По ходу проведения ФБС подобные колебания значений SaO_2 будут продолжаться при проведении лаважа на уровне сегментарных и субсегментарных бронхов. Вакуумный контур электроотсоса стимулирует выход бронхиального секрета из дистальных бронхов в более крупные проксимальные бронхи, что временно способствует блокированию их секретом и, следовательно, снижению SaO_2. Однако масштабы такой обтурации будут уже менее значительны по сравнению с обструкцией главных бронхов, и поэтому при неосложнённом течении ФБС по мере эвакуации бронхиального секрета колебания SaO_2 будут носить затухающий характер.

Таблица 2

Значения коэффициентов, характеризующих периодическую компоненту динамики SaO_2 у пациентов обследуемых групп

Линии тренда	Значения коэффициентов в уравнении периодической составляющей			
	a	*b*	*c*	*d*
I группа				
Подгруппа «ХОБЛ»	–0,0152	5,1516	0,9429	0,0282
Подгруппа «Бронхиальная астма»	–0,0240	5,7996	0,9431	0,0159
Подгруппа «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ»	–0,0220	5,8232	0,9429	0,0147
Подгруппа «Пневмония на фоне ХОБЛ»	–0,0209	5,7259	0,9429	0,0157
Подгруппа «Пневмония»	–0,0305	6,0968	0,9431	0,0105
Общая картина	–0,0193	5,6629	0,9429	0,0169
II группа				
Подгруппа «ХОБЛ»	–0,0152	5,1516	0,9429	0,0282
Подгруппа «Бронхиальная астма»	–0,0240	5,7996	0,9431	0,0159
Подгруппа «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ»	–0,0220	5,8232	0,9429	0,0147
Подгруппа «Пневмония на фоне ХОБЛ»	–0,0209	5,7259	0,9429	0,0157
Подгруппа «Пневмония»	–0,0305	6,0968	0,9431	0,0105
Общая картина	–0,0193	5,6629	0,9429	0,0169
III группа				
Подгруппа «ХОБЛ»	–0,0141	5,0045	0,9429	0,0320
Подгруппа «Бронхиальная астма»	–0,0130	4,7317	0,9429	0,0459
Подгруппа «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ»	–0,0049	1,5053	0,9453	1,8537
Подгруппа «Пневмония на фоне ХОБЛ»	–0,0153	5,2708	0,9428	0,0273
Подгруппа «Пневмония»	–0,0151	5,2309	0,9429	0,0242
Общая картина	–0,0143	5,0707	0,0929	0,0306
IV группа				
Подгруппа «ХОБЛ»	–0,0139	4,6006	0,9430	0,0481
Подгруппа «Бронхиальная астма»	–0,0085	3,1210	0,9425	0,1891
Подгруппа «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ»	–0,0175	5,4994	0,9428	0,0274
Подгруппа «Пневмония на фоне ХОБЛ»	–0,0146	4,4884	0,9429	0,0439
Подгруппа «Пневмония»	–0,0093	3,1078	0,9425	0,1655
Общая картина	–0,0136	4,4523	0,9429	0,0514

Причём *форма* этой функции оказалось *не зависящей* от *этиологических причин* обструкции нижних дыхательных путей бронхиальным секретом, с одной стороны, и от вида респираторной протекции ФБС (или её отсутствия), с другой. Это указывает на то, что периодическая компонента, определяющая форму динамики SaO_2, устанавливается *исключительно* движением бронхиального секрета в трахеобронхиальном дереве во время ФБС. А респираторная поддержка в различных вариантах влияет на ***степень падения*** SaO_2 в процессе проведения ФБС, что графически проявляется уровнем наклона функции линейной регрессии к оси абсцисс. Таким образом, чем эффективней работает респираторная поддержка ФБС, тем функ-

ция линейной регрессии имеет меньший угол наклона к оси времени, а колебания SaO_2 имеют всё более затухающий характер. В количественном плане конкретный вариант респираторной поддержки будет обеспечивать достаточно близкие значения коэффициентов в уравнениях, описывающих линейную и периодическую составляющие, независимо от этиологической обусловленности массивной обструкции бронхиальным секретом.

Выводы

1. Периодическая составляющая динамики сатурации кислорода во время проведения фибробронхоскопии определяется движением бронхиального секрета в трахеобронхиальном дереве.

2. Эффективная респираторная протекция фибробронхоскопии приводит к затухающему характеру колебаний сатурации кислорода.

Список литературы

1. Патент РФ на изобретение №2226980, 24.09.2002.

2. Патент РФ на полезную модель №36982, 11.11.2003.

3. Патент РФ на полезную модель №33853, 5.05.2003.

4. Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М. Сатурация кислорода во время фибробронхоскопии у пациентов с выраженной бронхореей: анализ линейной составляющей // Фундаментальные исследования. – 2011. – №6. – С. 197–202.

5. Chhajed P.N., Glanville A.R. Management of hypoxemia during flexible bronchoscopy // Clin. Chest Med. – 2003. – Vol. 24. – P. 511–516.

References

1. Patent RF na izobretenie №2226980, 24.09.2002.

2. Patent RFna poleznuyu model №36982, 11.11.2003.

3. Patent RF na na poleznuyu model №36982, 11.11.2003.

4. Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M. Fundamentalnye Issledowaniya, 2011, no. 6, pp. 197–202.

5. Chhajed P.N., Glanville A.R. Management of hypoxemia during flexible bronchoscopy. Clin. Chest Med., 2003, no. 24, pp. 511–516.

Рецензенты:

Демко И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Красноярск;

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 09.03.2012.

УДК 637.52:576.852.24

РЕГУЛИРОВАНИЕ И КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ БИОСИНТЕЗА МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ

Киселев Д.А., Корнеева О.С., Мотина Е.А., Шуваев П.В.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», Воронеж, e-mail: korneeva-olga@vmail.ru, emotina18@mail.ru.

Исследовано влияние различных физико-химических факторов (температура, pH среды, массовая доля хлорида натрия, биологическая совместимость) на жизнедеятельность молочнокислых бактерий видов: Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus curvatus, Pediococcus pentosaceus, значимых при производстве мясных изделий. Экспериментально обоснована наиболее эффективная композиция стартовых культур с учётом специфики вырабатываемого цельномышечного мясного продукта, состоящая из Lactobacillus bulgaricus и Lactobacillus acidophilus. Установлено, что оптимальными условиями, позволяющими достичь наивысшей метаболической активности молочнокислыми бактериями в среде с добавлением глюкозы и лактозы, в качестве источников углерода, является температура 36 °С и величина pH 7,0.

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, композиция стартовых культур, кислотообразующая активность, регулирование метаболических процессов, технологические режимы

LACTIC ACID BACTERIA BIOSYNTHESIS REGULATION AND CONTROL

Kiselev D.A., Korneeva O.S., Motina E.A., Shuvaev P.V.

SEAHPE «Voronezh State Universityn of Engineering Technologies», Voronezh, e-mail: korneeva-olga@vmail.ru, emotina18@mail.ru.

Influence of various physical and chemical factors (temperature, pH environments, mass fraction of chloride of sodium, biological compatibility) on existance of lactic bacteria of kinds: Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus curvatus, Pediococcus pentosaceus, significant by manufacture of meat products is investigated. The most effective composition of starting cultures taking into account specificity of a developed whole muscule meat product, consisting of Lactobacillus bulgaricus and Lactobacillus acidophilus is experimentally proved. Tne optimal conditions allowing to reach the highest lactic bacteria metabolic activity in presence of glucose and lactic as carbon sources are the temperature of 36 °C and pH 7,0.

Keywords: lactic bacteria, composition of starting cultures, acid activity, regulation of metabolic processes, technological modes

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что коррекция комплекса стартовых культур, применяемых в различных отраслях пищевой промышленности, должна являться базисной составляющей при производстве абсолютного большинства продуктов питания человека. Микрофлора организма человека способна нивелировать в широких пределах любые внешние воздействия, в том числе связанные с поступлением чужеродных микроорганизмов, и обладает максимальным влиянием, реализуемым на уровне микробно-тканевого комплекса кишечника, на формирование и поддержание гомеостаза организма в целом. Очевидно, что основными факторами влияния на микробиоценозы человека были и остаются алиментарный и физиологический (в т.ч. неспецифические и специфические механизмы резистентности). Следует признать как общебиологическую целесообразность, так и клиническую значимость потребления человеком адекватного количества и состава пищевых компонентов, являющихся основным источником пробиотических субстанций.

Одним из путей решения такой проблемы является биотехнологический принцип модификации животного сырья, заключающийся в направленном регулировании хода биохимических, физико-химических и микробиологических процессов, в результате которых формируются органолептические показатели готового продукта, содержащего полезную микрофлору, за максимально короткий срок [6].

Цель исследований. В связи с этой актуальной проблемой был проведен ряд исследований с целью разработки принципов регулирования и контроля процессов биосинтеза молочнокислых бактерий (МКБ) – основных пробиотических культур, используемых при переработке животного сырья.

Важным показателем качества молочнокислых бактерий, входящих в состав закваски, является пригодность их для производства заданного продукта, что должно быть проверено исследованиями.

При составлении композиции необходимо учитывать специфические свойства вырабатываемого продукта, температурные режимы производства, взаимоотношения между микроорганизмами. Важнейшим критерием пригодности для объединения отдельных культур в микробиоценозы закваски является сочетаемость видов

и штаммов. Исходя из этого, для обеспечения гарантированной направленности микробиологических процессов, была поставлена задача обоснования выбора наиболее эффективной композиции стартовых культур.

Материалы и методы исследований

В качестве объектов исследования были выбраны распространенные в продаже и используемые для лечения и профилактики микрофлоры желудочно-кишечного тракта культуры микроорганизмов (Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus curvatus, Pediococcus pentosaceus.

Микроорганизмы культивировали на модельной среде, состоящей из восстановленного обезжиренного молока. Культивировали микроорганизмы в условиях ферментации 35 °С и содержания лактозы в среде 4% в течение 12 часов. При подборе углеводного субстрата учитывали данные, полученные исследователями [1, 5, 7] по подбору соотношения моно- и дисахаров. Наиболее целесообразным представляется использование лактозы и глюкозы в соотношении 4:1 в количестве 3,0–5,0% к массе сырья или лактозы в том же количестве.

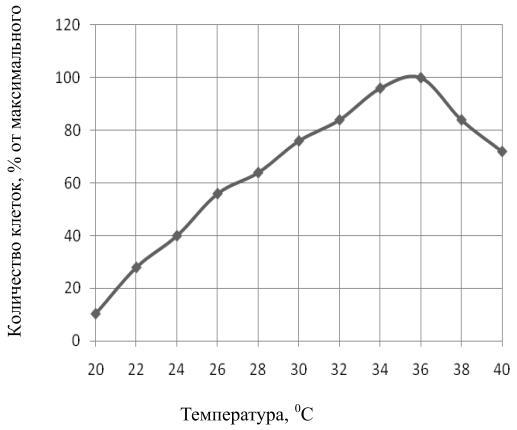
Для эксперимента использовались стандартные промышленные сублимированные препараты молочнокислых бактерий с нормализацией $1 \cdot 10^{10}$ КОЕ/г. Исследования вели на мясном сырье для производства цельномышечных продуктов (длиннейшая мышца спины от охлажденных свиных полутуш), предварительно активируя молочнокислые бактерии в теплом обезжиренном молоке. Активирование культур проводили как по отдельности, так и совместно.

Результаты исследований и их обсуждение

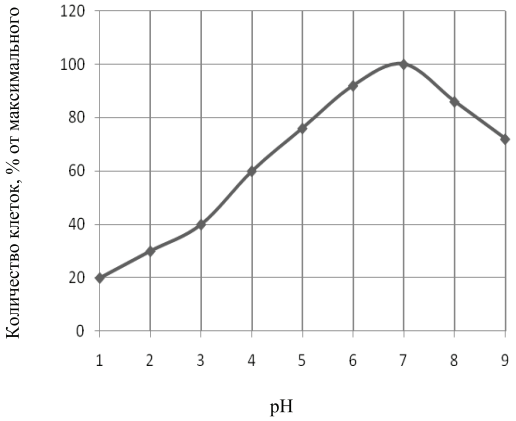
С целью активации культур экспериментально определены оптимальные параметры активирования: температура 35–37 °С при оптимуме 36 °С (рис. 1 а) с добавлением источников углерода (глюкоза + лактоза в соотношении 1:1) и при величине pH 6,0–8,0 при оптимуме 7,0 (рис. 1 б).

Изменение параметров активизации культур в большую или меньшую сторону приводило к уменьшению количества активных клеток микроорганизмов.

При составлении композиции молочнокислых бактерий учитывается ряд определенных свойств молочнокислых бактерий, характеризующих их производственную ценность в соответствии с производимым продуктом.



а



б

Рис. 1. Влияние температуры (а) и pH (б) на увеличение биомассы молочнокислых бактерий

При подборе культур молочнокислых бактерий необходимо также учитывать их кислотообразующую активность, так как кислая среда (pH 5,0–5,1) способствует снижению активности патогенной микрофлоры, активации мышечных ферментов, гидролизу белков, формированию характерного вкуса и аромата ферментированного мясного продукта. При использовании в производстве цельномышечных продуктов молочнокислых микроорганизмов уровень pH снижается за счет синтеза ими молочной кислоты из углеводов субстрата. Наибольшая кислотообразующая активность характерна для Lactobacillus bulgaricus и Lactobacillus acidophilus. В фазе адаптации (первые 4 ч) уровень снижения pH для всех культур незначителен. При переходе в фазу экспоненциального роста биосинтетическая активность клеток в культурах увеличивается, и скорость снижения величины pH резко возрастает, причём в большей степени при развитии L. acidophilus и L. bulgaricus , достигая к 12 ч уровня pH 4,2 и 4,6, а к 24 часам – 3,6 и 3,9 соответственно.

Важной с этой точки зрения является устойчивость молочнокислых бактерий к поваренной соли, применяемой, как правило, при производстве продуктов из жи-

вотного сырья. Устойчивость МКБ к поваренной соли показана на рис. 2.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что Lactobacillus bulgaricus и Lactobacillus acidophilus обладают высокой кислотообразующей активностью, которая значительно снижается при увеличении содержания поваренной соли в среде.

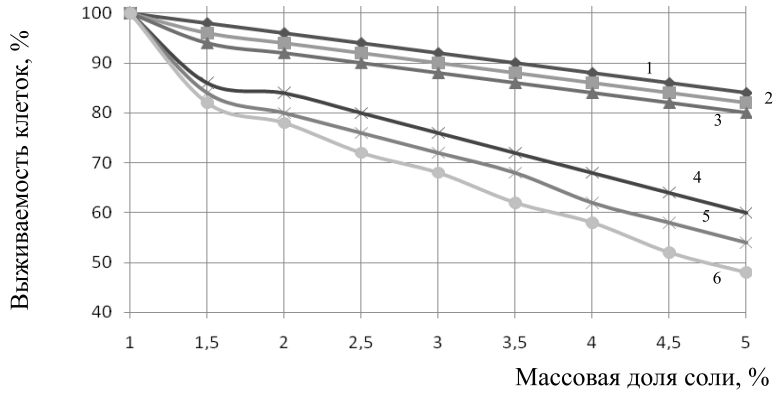


Рис. 2. Резистентность молочнокислых бактерий к содержанию соли в среде культивирования: 1 – Lactobacillus casei; 2 – Pediococcus pentosaceus; 3 – Lactobacillus plantarum; 4 – Lactobacillus curvatus; 5 – Lactobacillus acidophilus; 6 – Lactobacillus bulgaricusй

Для регулирования и контроля процессов биосинтеза МКБ подбирали оптимальную температуру ферментации с учётом влияния поваренной соли на активность кислотообразования. В ряде модельных экспериментов с наиболее активными культурами варьировались значения температуры ферментации (от 15 до 40 °С) и массовую долю поваренной соли (от 0 до 5 %). По результатам эксперимента установлен оптимум температуры для культур L. bulgaricus и L. acidophilus (35 °С) и определена степень угнетения кислотообразующей активности в зависимости от концентрации поваренной соли (рис. 3).

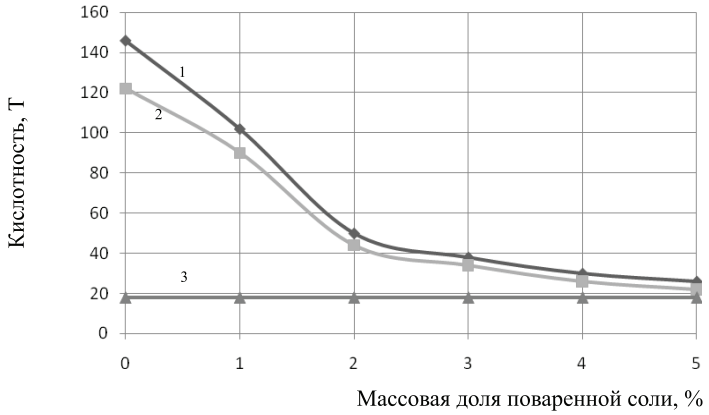


Рис. 3. Влияние массовой доли поваренной соли в среде из восстановленного обезжиренного молока на активность L. bulgaricus и L. acidophilus: 1 – Lactobacillus bulgaricus, 2 – Lactobacillus acidophilus, 3 – контроль

Из рис. 3 видно, что при внесении в состав среды поваренной соли в количестве 1–3 % массы, кислотообразующая активность Lactobacillus bulgaricus и Lactobacillus acidophilus резко снижается (в 5–6 раз). Увеличение массовой доли поваренной соли от 3 до 5 % масс, приводит к консервации среды и незначительному дальнейшему снижению уровня кислотности, что указывает на слабое развитие МКБ.

В процессе приготовления сырокопченых продуктов мясное сырьё подвергается ферментации как под действием мышечных ферментов – катепсинов, так и под действием энзимных комплексов молочнокислых бактерий, активно развивающихся в процессе ферментации. Для определения степени развития ферментативного процесса и роли в протеолизе ферментных комплексов молочнокислых бактерий проводили следующий эксперимент.

О развитии протеолитической активности ферментных комплексов можно судить по нарастанию низкомолекулярных азотистых соединений – ди- и трипептидов, а также отдельных аминокислот. Для опре-

деления нарастания аминного азота проводили анализ образцов экспериментального продукта на разных стадиях технологического процесса. Количество соединений содержащих аминогруппы определяли фотокалориметрически. Цветную реакцию проводили с использованием реактива Фолина. В качестве контрольного использовали образец мясного сырья, изготовленный без использования культур молочнокислых микроорганизмов. Результаты определения представлены на рис. 4.

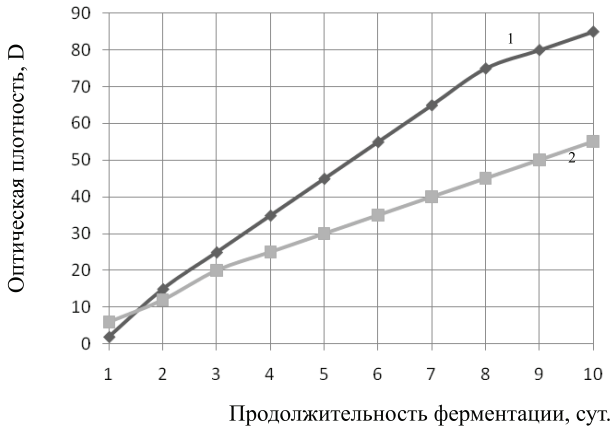


Рис. 4. Нарастание аминного азота в продукте (1 – опыт, 2 – контроль)

Из рис. 4 видно, что нарастание аминного азота в экспериментальном образце происходит с большей скоростью, чем в контрольном, это связано с ускорением активации мышечных катепсинов под действием низкого уровня pH и проявлением протеолитической активности ферментных комплексов лактококков и лактобактерий.

При создании микробных ассоциаций и регулировании метаболической активности входящих в них стартовых культур необходимо учитывать различные типы взаимоотношений, возникающих в процессе их жизнедеятельности [3].

В основном в промышленности применяют многоштаммовые бактериальные препараты, поэтому задача отбора микроорганизмов состоит в выборе оптимальных по функциональным свойствам для конкретного продукта штаммов, обладающих взаимной совместимостью [2]. Нами изучалась способность к совместному росту и размножению отобранных штаммов: Lactobacillus bulgaricus и Lactobacillus acidophilus методом перпендикулярных штрихов (рис. 5).

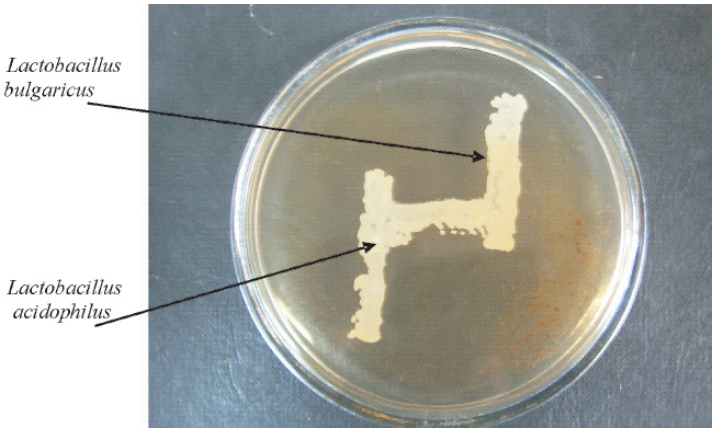


Рис. 5. Совместный рост штаммов L. bulgaricus и L. acidophilus

На рис. 5 видно, что при одновременном выращивании культуры молочнокислых бактерий не видоизменены, морфология колоний соответствует морфологии при их индивидуальном посеве на отдельные среды. В области соприкосновения штаммов молочнокислых бактерий наблюдается однородный и равномерный рост. Полученные данные позволяют сделать вывод, что взаимоотношения между исследуемыми штаммами не являются антагонистическими.

Выводы

Результаты комплексных исследований свидетельствуют о возможности регулирования процессов роста, развития и метаболической активности молочнокислых бактерий в составе многоштаммовых бактериальных препаратов, применяемых при производстве цельномышечных продуктов, что позволит интенсифицировать технологический процесс и повысить качество готовой продукции.

Список литературы

1. Антипова Л. В. Прикладная биотехнология: учеб. пособие / Л.В. Антипова, И.А. Глотова, А.И. Жаринов. – Воронеж: Изд-во Воронеж, гос. технол. акад., 2000. – 332 с.

2. Бабьева И.П. Биология дрожжей / И.П. Бабьева, И.Ю. Чернов. – М: Товарищество науч. изд. КМК, 2004. – 221 с.

3. Ганина В.И. Пробиотики. Назначение, свойства и основы биотехнологии. – М.: МГУПБ, 2001. – 169 с.

4. Жаринов А.И. Пищевая биотехнология. – М.: Вестник РАСХН, 2007 – 476 с.

5. Новый бактериальный препарат – основа ускоренной технологии производства сырокопченых колбас / Ю.Г. Костенко, Г.И. Солодовникова, Г.А. Кузнецова, В.А. Самойленко // Мясная индустрия. – 1997. – №1. – С. 9–10.

6. Машенцева Н.Г. Функциональные стартовые культуры в мясной промышленности / Н.Г. Машенцева, В.В. Хорохольский. – М.: ДеЛи принт, 2008. – 336 с.

7. Рогов И.А. Химия пищи. Принципы формирования качества мясопродуктов / И.А. Рогов, А.И. Жаринов, М.П. Воякин. – СПб.: Изд-во РАПП, 2008. – 338 с.

References

1. Antipova L.V., Glotova I.A., Zharinov A.I. *Applied biotechnology.* Voronesh, VGTA Publ., 2000. 332 p.

2. Babeva I.P., Chernov I.Y. *Biology of yeast.* Moscow, KMK Publ., 2004. 221 p.

3. Ganina V.I. *Appointment, properties and biotechnology bases*. Moscow, MSUFB, 2001. 169 p.

4. Zharinov A.I. *Food biotechnology*. Moscow. Bulletin RASES, 2007. 476 p.

5. Costenco Y.G., Solodovnikova G.I., Cuznechova G.A., Savoilenco V.A. *The meat industry*, 1997. no. 1, pp. 9-10.

6. Mashentseva N.G. Khorokholsciy V.V. *Functional starting cultures in the meat industry.* Moscow, DeLi Publ., 2008, p. 336.

7. Rogov I.A., Zharinov A.I., Voyacin M.P. *Food chemistry. Principles of formation of quality of meat products*, Moscow, Rapp Publ., 2008, p.338.

Рецензенты:

Глотова И.А., д.т.н., профессор, заведующая кафедрой технологии переработки животноводческой продукции ФГОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Воронеж;

Грабович М.Ю., д.б.н., доцент кафедры биохимии и физиологии клетки ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 09.03.2012.

УДК [593.17+595.18]:[504.5:665.753.4]

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРГАНИЗМОВ-ГЕТЕРОТРОФОВ СЕННОГО НАСТОЯ ДЛЯ БИОТЕСТИРОВАНИЯ НЕФТЕПРОДУКТОВ

Пахомова Н.А., Минченок Е.Е.

ФГБОУ ВПО «Мурманский государственный технический университет», Мурманск, e-mail: minchenok.elena@yandex.ru

Проведен анализ специфических реакций организмов-гетеротрофов сенного настоя на действие водных растворов нефтепродуктов. Выявлено, что раствор дизельного топлива в заданных концентрациях первоначально ингибирует, а затем стимулирует развитие инфузорий и коловраток. Показано, что причиной вспышки численности инфузорий в первые сутки являются нефтеокисляющие бактерии. В начале опыта нефтяные углеводороды переходят в воду в больших количествах, а затем скорость перехода снижается. Уменьшение содержания питательных веществ на поздних сроках опыта вызывает инцистирование инфузорий. Оставшаяся нефтяная пленка одновременно является субстратом и источником пищи для коловраток. По мере уменьшения площади пленки часть коловраток переходит в стадию покоя, или анабиоза. Процесс самоочищения от дизельного топлива достаточно длительный, и в его окислении принимают участие различные виды живых организмов: на начальном этапе – нефтеокисляющие бактерии, жгутиконосцы и инфузории, на конечном этапе – коловратки.

Ключевые слова: сенной настой, организмы-гетеротрофы, биотестирование, инфузории, коловратки, дизельное топливо

POSSIBILITIES OF USING OF HETEROTROPHIC ORGANISMS OF HAY INFUSION FOR BIOTESTING OF OIL PRODUCTS

Pakhomova N.A., Minchenok E.E.

Murmansk State Technical University, Murmansk, e-mail: minchenok.elena@yandex.ru

The analysis of the effect of specific reactions of heterotrophic organisms from hay infusion on water solution of oil-product was done. It was revealed that the solution of diesel fuel in the given concentrations initially inhibited and then stimulated the development of ciliates and rotifers. It was shown that the cause of ciliates outbreaks during the first day were the oil-oxidizing bacteria. At the beginning of the experiment oil hydrocarbons migrated into the water in large numbers, and then the transition rate was reduced. The reduction of nutrient content at the later stages of the experiment caused encystment of infusoria. The remaining oil film acted both as a substrate and as food source for rotifers. With decreasing of oil film area the part of rotifer underwent a resting phase or anabiosis. The process of self-purification from the diesel fuel takes long time, and various species of living organisms are involved in its oxidation: at the initial stage – oxidizing bacteria, flagellates and ciliates; at the final stage – rotifers.

Keywords: hay infusion, heterotrophic organisms, biotesting, ciliates, rotifers, diesel fuel

Одним из важных направлений прикладной биотехнологии является разработка эффективных биологических методов оценки состояния природной среды, загрязнение которой токсичными веществами в настоящее время приобрело комплексный характер. Для оценки токсичности природных вод, промышленных сбросов, почвы, кормов и прочих объектов окружающей среды, а также новых химических веществ и внутренних сред организма человека и животных используют тесты на различных живых организмах [2, 7].

Биотестирование на клеточно-организменном уровне начало широко применяться с конца 80-х годов XX века. На сегодняшний день успешно используются методы биотестирования, проводимые на естественных и модельных сообществах [1].

Общеизвестно, что свободно живущие инфузории очень быстро реагируют на изменение среды обитания и могут быть использованы в качестве индикаторов. При этом установлено, что одни виды при перенесении их в загрязненную среду погибают в течение первых минут или часов опыта, а для других видов эта же среда становится стимулирующей и вызывает интенсивное размножение. Биотестирование на инфузориях с большой степенью достоверности позволяет определить степень интегральной токсичности всех экотоксикантов, содержащихся в объекте исследования [2, 6].

Цель исследования – изучить специфические реакции организмов-гетеротрофов сенного настоя в ответ на загрязнение среды нефтепродуктами.

Материал и методы исследования

В качестве тест-объекта была использована 10-суточная культура сенного настоя, содержащая инфузории *Paramecium caudatum, Colpoda aspera и* коловратки семейств Philodinidae и Dicranophoridae. Дизельное топливо (ДТ) разводилось в дистиллированной воде в концентрациях 0,1; 1,0л и 10,0 мг/л. В чашках Петри в равных пропорциях смешивали 10-суточную культуру и водный раствор дизельного топлива разных концентраций. Объем пробы составил 4 мл. Контролем в эксперименте был сенной настой. Биотестирование проводили в течение 6 суток. Просмотр проб проводили через 15 мин, 1 ч, 24 ч,

2 сут, 4 сут, 6 сут при увеличении: об.10х, ок.10х. Подсчет инфузорий производили в 10 полях зрения. Пробы фотографировали при увеличении 1х, 1,5х, 2х, 3х. В течение месяца проводилось описание поведенческих реакций инфузорий и коловраток.

Результаты исследования и их обсуждение

На кафедре биоэкологии биологического факультета Мурманского государственного технического университета работы по изучению динамики микрокосма сенного настоя проводятся с 2010 года [4, 5]. Первым этапом этого исследования было эмпирическое накопление данных по качественному составу организмов, последовательно сменяющих друг друга. В результате установлено, что в каждой последующей серии опытов видовой состав населения сенного настоя отличался от предыдущей серии, однако порядок сукцессионного ряда соблюдался. Речь идет о свободноживущих инфузориях родов Colpoda, Paramecium, Oxytricha, Stylonichia, Vorticella. Все перечисленные инфузории могут присутствовать в сенном настое одновременно, однако продолжительные наблюдения показывают определенную закономерность сменяемости видов (рис. 1).

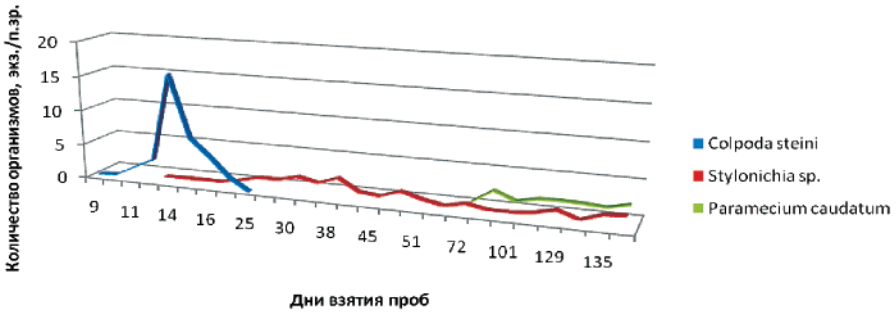


Рис. 1. Динамика численности инфузорий в сенном настое

Проводя регулярные подкормки молоком, в микрокосме можно создать условия, оптимальные для поддержания стабильной численности популяций инфузорий *Paramecium caudatum*, *Oxytricha sp.*, *Stylonichia sp.* Коловратки в культуре, как правило, появляются по мере созревания сенного настоя.

В опыте по биотестированию водного раствора ДТ использована культура, выращенная на сенном отваре с добавлением воды из аквариума. Ответная реакция сообщества гетеротрофов была обусловлена индивидуальными свойствами таксонов к условиям среды.

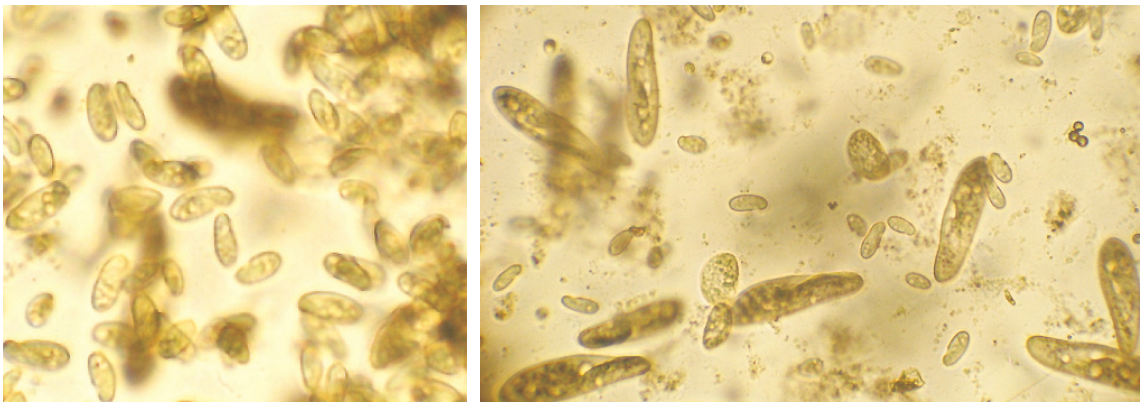
Через 15 минут после смешивания культуры сенного настоя с растворами ДТ разных концентраций обнаружено, что парамеции резко снизили скорость движения. Они формируют группы численностью 10–20 экз./п.зр., преимущественно в детрите. Кольподы проявляют повышенную активность, выражающуюся в увеличении скорости движения по сравнению с контролем.

Контроль дает следующую картину: парамеции – 3 экз./п.зр., кольподы – 15–20 экз./п.зр., нормальной двигательной активности.

Спустя 1 час в растворах с ДТ обнаружены следующие изменения: парамеции активно движутся, скоплений практически не образуют, встречаются единичные неподвижные особи. Количество неподвижных (малоподвижных) инфузорий растет с увеличением концентрации нефтепродукта. В эти сроки опыта инфузории Colpoda aspera наиболее активно формируют группы численностью более 40 экз./п.зр. Отмечено появление мелких цист.

Через 1 сутки после начала опыта в контрольном растворе количество парамеций достигает 4–5 экз./п.зр., количество кольпод в среднем составляет 18 экз./п.зр. Большинство организмов в активном состоянии.

В водных растворах ДТ разной концентрации наблюдается экспоненциальный рост Colpoda aspera. Вспышка численности кольпод отмечена во всех пробах с ДТ. Численность организмов составила более 150 экз./п.зр. (рис. 2а). Они отличаются повышенной двигательной активностью. Цитоплазма инфузорий вакуолизирована. Число пищеварительных вакуолей у кольпод возрастает до 4–5 шт. Численность парамеций в растворах с ДТ также существенно возросла и составила 15–40 экз./п.зр. Отмечено увеличение количества пищеварительных вакуолей у парамеций. Размеры инфузорий увеличены в 1,5–2 раза по сравнению с контрольными экземплярами (рис. 2б). В детрите парамеции образуют группы численностью выше 50 экз./п.зр.



а б

Рис. 2. Проба $C_{дт}$ = 10,0 мг/л спустя 1 сутки:
а – экспоненциальный рост Colpoda aspera; б – увеличение размеров Paramecium caudatum;
ув. микроскопа об. 10х, ок. 10х; ув. фотоаппарата 1,5х, 3х

Подавляющая часть инфузорий активна, однако можно отметить некоторое снижение двигательной активности. С ростом концентрации водного раствора ДТ двигательная активность парамеций снижается. Многие инфузории активно делятся. Факт скачкообразного увеличения численности инфузорий можно объяснить тем, что в водных растворах ДТ при $t = 20\,°C$ активно развиваются нефтеокисляющие бактерии, которые являются источником пищи для инфузорий-бактериофагов. Потребление нефтесодержащей органики происходит по схеме: ДТ – нефтеокисляющие бактерии – инфузории (кольподы, парамеции).

Тест-объект P. caudatum обладает высокой чувствительностью, но одновременно и высокой устойчивостью по отношению к загрязнению воды. Популяция P. caudatum способна адаптироваться к загрязнению воды дизельным топливом. Фактор питания на ранних этапах взаимодействия с загрязняющим веществом преобладает над токсичностью [3].

Спустя 2 суток в контроле существенных изменений, касающихся численности парамеций и кольпод, не обнаружено. Отмечено появление инфузорий Colpoda cucullus и единичных одноклеточных водорослей.

В растворах ДТ разных концентраций выявлены такие изменения: во всех пробах численность парамеций уменьшилась в 1,5–2 раза, численность кольпод катастрофически снизилась практически до начального уровня. Большинство парамеций медленно двигается, количество пищеварительных вакуолей достигает 4–6 шт. На этом сроке опыта подавляющая часть кольпод неподвижна.

Через 4 суток контрольный сенной раствор был представлен парамециями численностью до 2–3 экз./п.зр. Инфузории C. aspera практически полностью цистировались.

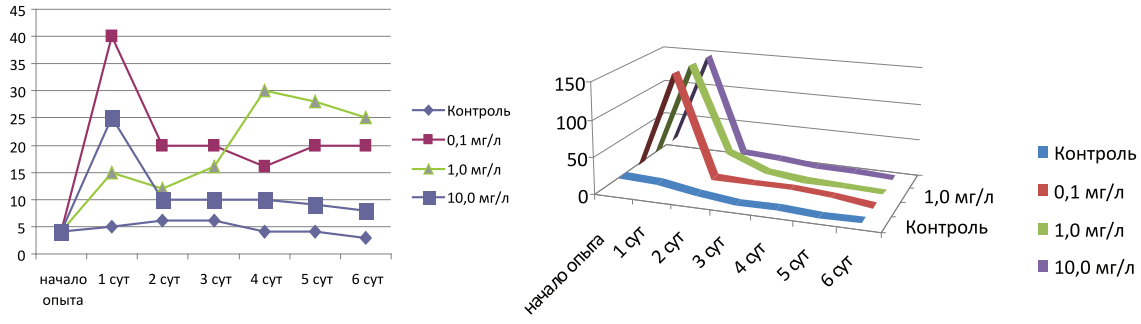
В водных растворах ДТ численность C. aspera резко упала и составила от 3 до 12 экз./п.зр. Во всех пробах отмечается появление инфузории C.cucullus. Численность парамеций существенно не изменилась и колебалась в пределах 10–30 экз./п.зр. Количество пищеварительных вакуолей у парамеций уменьшилось.

Через 6 суток состав и численность инфузорий в контрольном растворе не претерпел существенных изменений. Во всех испытуемых растворах ДТ отмечается снижение численности парамеций, уменьшение их размеров. Сокращение пищеварительных вакуолей отмечается во всех пробах, кроме пробы с $C_{дт}$ = 10,0 мг/л. Численность парамеций колебалась в пределах 8–25 экз./п.зр. Численность C.aspera представлена единичными экземплярами. В результате конкуренции (выедания) их заменили более крупные кольподы. Движение инфузорий замедлено, часть организмов находится в неподвижном состоянии.

Динамика численности инфузорий Paramecium caudatum и Colpoda aspera в течение опыта представлена на рис. 3а, б.

Таким образом, проведенный эксперимент показал, что раствор ДТ заданных концентраций оказывает стимулирующее действие на инфузорий P. caudatum и C. aspera в первые сутки. Фактор питания на ранних этапах взаимодействия с растворами ДТ преобладает над токсичностью.

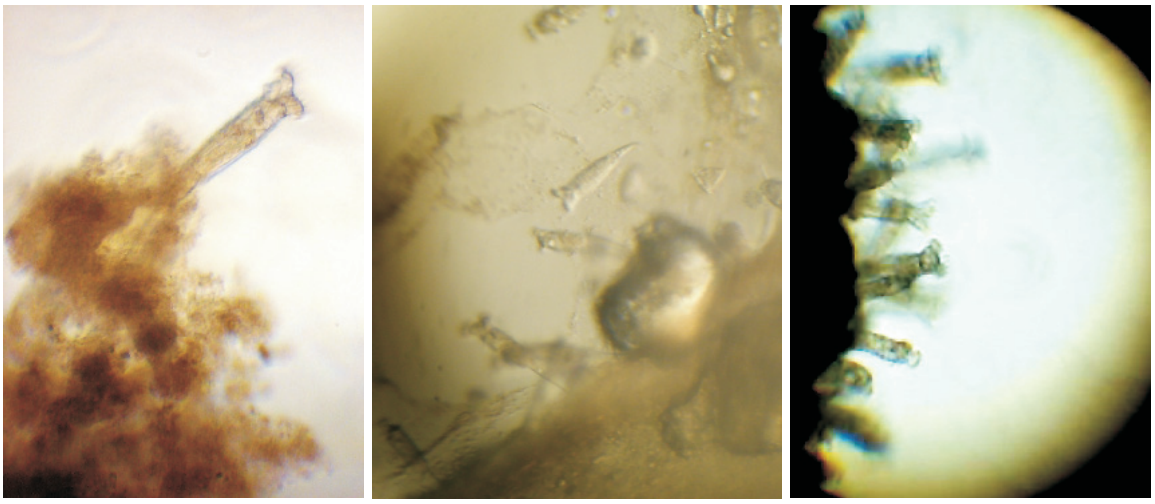
В последующие сроки опыта наблюдается снижение численности парамеций в 1,5–2 раза. В поздние сроки опыта численность парамеций колебалась в диапазоне 8–25 экз./п.зр, что свидетельствует об адаптивных возможностях популяции P. caudatum к действию ДТ. Численность кольпод в течение опыта изменялась скачкообразно. На поздних сроках опыта их численность снизилась, они единично встречались в поле зрения микроскопа.



а б

Рис. 3. Динамика численности Paramecium caudatum (а) и Colpoda aspera (б) в течение опыта

В течение всего времени наблюдения в пробах отмечено присутствие коловраток, относящихся к двум семействам Philodinidae и Dicranophoridae. Экспоненциальное увеличение их численности совпадает с уменьшением количества инфузорий. На рис. 4 а, б, в представлен рост численности коловратки Philodina sp. в течение месяца.



а б в

Рис. 4. Рост численности Philodina sp. в опыте; ув. микроскопа об. 10х, ок. 10х. Ув. фотоаппарата 1х, 2х

Спустя 1 месяц ДТ образовало на поверхности раствора пленку, которая и послужила субстратом для массового развития коловраток и, по-видимому, источников питательных веществ. По мере уменьшения площади пленки было отмечен переход коловраток в состояние анабиоза, или высыхания (рис. 5).

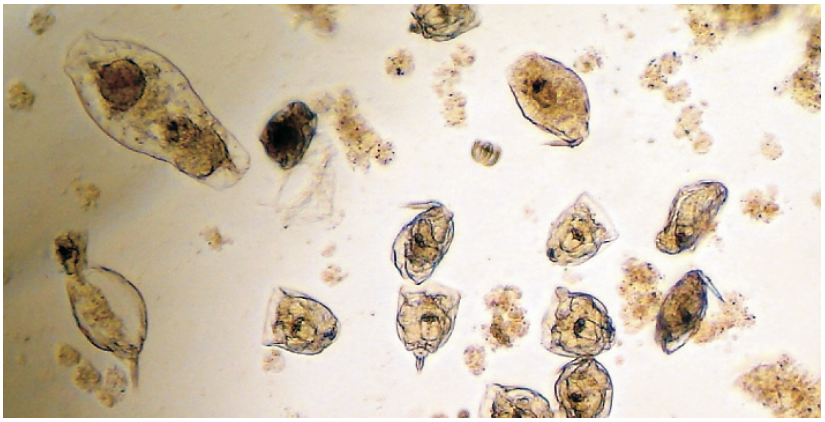


Рис. 5. Коловратки в состоянии анабиоза; ув. микроскопа об.10х, ок.10х.; ув. фотоаппарата 3х

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что раствор, содержащий ДТ в концентрациях, даже значительно превышающих ПДК, уже в первые сутки стимулирует размножение инфузорий. Причиной вспышки численности являются нефтеокисляющие бактерии, однако через двое суток численность инфузорий при всех концентрациях ДТ снижается, но остается во всех сериях опыта выше, чем в контроле. Следовательно, можно говорить о стимулирующей роли ДТ, содержащего органические вещества. В первые дни нефтяные углеводороды переходят в воду в больших количествах, а затем скорость перехода снижается, и уменьшение содержания питательных веществ вызывает инцистирование инфузорий [3]. Оставшаяся нефтяная пленка одновременно является субстратом и источником пищи для коловраток. По мере уменьшения площади органической пленки часть коловраток переходит в стадию покоя, или анабиоза.

Растворы ДТ первоначально ингибируют, а затем стимулируют развитие инфузорий и коловраток. Процесс самоочищения от ДТ достаточно длительный, и в его окислении принимают участие различные виды живых организмов: на начальном этапе – нефтеокисляющие бактерии, жгутиконосцы и инфузории, на конечном этапе – коловратки.

Своеобразие сменяющихся сообществ в определенной степени определяется нагрузкой по органическим загрязняющим веществам и эффективностью их разложения.

Полученные результаты будут использованы для разработки и апробации методики биотестирования загрязняющих веществ в рамках открытой на кафедре биоэкологии ГБ НИР «Разработка методов биоиндикации и биотестирования загрязнения пресноводных водоемов и их применение в условиях Кольского полуострова» (№ ГР 01201002677).

Список литературы

1. Алекперов И.Х. Успехи и перспективы использования свободноживущих инфузорий в биотестировании различных токсикантов в Азербайджане // IX съезд Гидробиологического общества РАН, 18-22 сент. 2006 г.: тезисы докл. / Ин-т экологии Волжского бассейна РАН. – Тольятти, 2006. – Т. 1. – С. 5.

2. Виноходов Д.О. Научные основы биотестирования с использованием инфузорий: автореферат дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.23. – СПб., 2007. – 40 с.

3. Гордеева Ф.В. Оценка токсичности воды и донных отложений водоёмов и почв территории Тюменской области с использованием инфузории Paramecium caudatum: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.08. – Борок, 2010. – 23 с.

4. Пахомова Н.А., Минченок Е.Е. Модель гетеротрофной сукцессии в культуре сенного настоя // Наука и образование – 2010 [Электронный ресурс]: юбилейная междунар. науч.-техн. конф., посвящ. 60-летию МГТУ, Мурманск, 5-9 апр. 2010 г. / Федер. агентство по рыболовству, Мурман. гос. техн. ун-т [и др.]. – Мурманск, 2010. – С. 834–836. – URL: http://www.mstu.edu.ru/ (дата обращения: 22.12.2011).

5. Пахомова Н.А., Минченок Е.Е. Фоновые индикаторные виды микроорганизмов сенного настоя // Наука и образование – 2011 [Электронный ресурс] : междунар. науч.-техн. конф., Мурманск, 4-8 апр. 2011 г. / Федер. агентство по рыболовству, Мурман. гос. техн. ун-т [и др.]. – Мурманск, 2011. – С. 642–647. – URL: http://www.mstu.edu.ru/ (дата обращения: 20.01.2012).

6. Попова Л.А. Развитие инфузорий на различных субстратах в условиях нефтяного загрязнения // Экология моря. – 2007. – Вып. 73. – С. 79–84.

7. Трояновская Е.С., Абросимова О.В., Тихомирова Е.И. Оценка состояния почв городских территорий методом комплексного биотестирования // Теоретическая и прикладная экология. – 2011. – № 2. – С. 32–36.

References

1. Alekperov I.H. *Uspehi i perspektivy ispol'zovanija svobodnozhivuwih infuzorij v biotestirovanii razlichnyh toksikantov v Azerbajdzhane* // IX s#ezd Gidrobiologicheskogo obwestva RAN, 18-22 sent. 2006 g.: tezisy dokl. / In-t jekologii Volzhskogo bassejna RAN. Tol'jatti, 2006..T. 1. pp. 5.

2. Vinohodov D.O. *Nauchnye osnovy biotestirovanija s ispol'zovaniem infuzorij*: avtoreferat dis. ... d-ra biolog. nauk : 03.00.23. Sankt-Peterburg, 2007. 40 p.

3. Gordeeva F.V. *Ocenka toksichnosti vody i donnyh otlozhenij vodojomov i pochv territorii Tjumenskoj oblasti s ispol'zovaniem infuzorii Paramecium caudatum* : avtoref. dis. ... kand. biolog. nauk : 03.02.08. Borok, 2010. 23 p.

4. Pahomova N.A., Minchenok E.E. *Model' geterotrofnoj sukcessii v kul'ture sennogo nastoja – Nauka i obrazovanie –* 2010 [Jelektronnyj resurs] : jubilejnaja mezhdunar. nauch.-tehn. konf., posvjaw. 60-letiju MGTU, Murmansk, 5-9 apr. 2010 g. / Feder. agentstvo po rybolovstvu, Murman. gos. tehn. un-t [i dr.]. Murmansk, 2010. pp. 834–836. – URL: http://www.mstu.edu.ru/ (data obrawenija: 22.12.2011).

5. *Pahomova N. A., Minchenok E. E. Fonovye indikatornye vidy mikroorganizmov sennogo nastoja – Nauka i obrazovanie –* 2011 [Jelektronnyj resurs] : mezhdunar. nauch.-tehn. konf., Murmansk, 4-8 apr. 2011 g. / Feder. agentstvo po rybolovstvu, Murman. gos. tehn. un-t [i dr.]. – Murmansk, 2011. – S. 642–647. URL: http://www.mstu.edu.ru/ (data obrawenija: 20.01.2012).

6. Popova L.A. *Razvitie infuzorij na razlichnyh substratah v uslovijah neftjanogo zagrjaznenija – Jekologija morja.* 2007. Vol. 73. pp. 79–84.

7. Trojanovskaja E.S., Abrosimova O.V., Tihomirova E.I. *Ocenka sostojanija pochv gorodskih territorij metodom kompleksnogo biotestirovanija – Teoreticheskaja i prikladnaja jekologija*. 2011. no. 2. pp. 32–36.

Рецензенты:

Зензеров В.С., д.б.н., ведущий научный сотрудник, Мурманский морской биологический институт КНЦ РАН, г Мурманск;

Шошина Е.В., д.б.н., профессор кафедры биологии, ФГБОУ ВПО «Мурманский государственный технический университет», г. Мурманск.

Работа поступила в редакцию 19.03.2012.

УДК 612.82

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ УРОВНЯ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

[1]Постнова М.В., [1]Гуров Д.Ю., [2]Шурыгин А.Я., [1]Мулик А.Б.

[1]ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный университет», Волгоград, e-mail: postnova@volsu.ru;

[2]ГОУ ВПО «Кубанский государственный университет», Краснодар, e-mail: baliz@mail.ru

В настоящее время остается неразрешенным вопрос обусловленности уровня общей неспецифической реактивности организма морфофункциональной компонентой центральной нервной системы, что определило целесообразность изучения структурных и функциональных характеристик гипоталамуса и коры головного мозга как базовых элементов гомеостаза организма.В результате экспериментального исследования представлены морфофункциональные характеристики коры головного мозга и гипоталамуса белых крыс с различным уровнем общей неспецифической реактивности организма. Полученные данные свидетельствуют о наличии специфических предпосылок к индивидуализации нейроэндокринных механизмов в организации гомеостаза в зависимости от уровня общей неспецифической реактивности организма.

Ключевые слова: уровень общей неспецифической реактивности организма, морфофункциональные характеристики центральной нервной системы, индивидуализация гомеостаза

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SELECTED BRAIN STRUCTURES AND THEIR ROLE IN FORMATION OF THE GENERAL LEVEL OF NONSPECIFIC REACTIVITY OF THE ORGANISM

[1]Postnova M.V., [1]Gurov D.Y., [2]Shurygin A.Y., [1]Mulik A.B.

[1]Volgograd State University, Volgograd, e-mail: postnova@volsu.ru;

[2]Kuban State University, Krasnodar, e-mail: baliz@mail.ru

Currently, the issue remains unresolved the level of general non-specific reactivity of the organism by morphofunctional component of the central nervous system. This determined the appropriateness of study structural and functional characteristics of the hypothalamus and cerebral cortex as the basic elements of homeostasis. As a result of the pilot study are presented morpho-functional characteristics of the cerebral cortex and hypothalamus of ite rats, depending on the level of general non-specific reactivity. The data indicate the presence of specific prerequisites for individualization of neuroendocrine mechanisms in the homeostasis organization, depending on the level of general non-specific reactivity.

Keywords:the level of general non-specific reactivity,morphologi

Процесс адаптации, его специфика базируются на индивидуальных механизмах гомеостаза, зачастую предопределяющих всю стратегию приспособления к изменяющимся условиям внешней среды. При этом обеспечение единства всех систем организма неизбежно предполагает наличие универсального механизма уравновешивания степени их активности. Поддержание средних уровней функционального состояния нервных центров и определенного уровня их многочисленных взаимосвязей в сложной системе организма является следствием непрерывной деятельности механизмов стабилизации, обеспечивающих гомеостаз.

В ранее выполненных собственных исследованиях, в качестве критерия интегративной оценки функционального состояния, был предложен уровень общей неспецифической реактивности организма (УОНРО), качественно и количественно отражающий степень индивидуальной чувствительности к различным экзогенным воздействиям [1, 2, 6, 9]. Изучены механизмы центральной биоэлектрической организации УОНРО [10, 11], определены особенности вегетативного сопровождения УОНРО [8, 13], соматотипические корреляты УОНРО [12], установлена роль УОНРО в формировании циркадианных биоритмов [7] и отдельных компонентов психофизиологического статуса человека [4, 5]. Однако остается неразрешенным вопрос обусловленности УОНРО морфофункциональной компонентой центральной нервной системы, что определяет целесообразность изучения структурных и функциональных характеристик гипоталамуса и коры головного мозга как базовых элементов формирования гомеостаза организма.

Цель: выявить специфику морфофункциональной организации ЦНС в зависимости от УОНРО.

Методы и материалы исследования

Исследования выполнялись на 70 белых крысах обоего пола живой массой 220–300 г. Животные содержались в условиях естественного освещения группами по 6–8 особей в стандартных клетках Т-3. Кормление проводилось по типовому рациону согласно приказу МЗ № 1179 от 10.10.1983 г. при свободном доступе к воде. Температура воздуха в поме-

щении вивария поддерживалась в пределах 18–22 °С, относительная влажность – 50–60 %. В качестве показателя УОНРО использовался порог болевой чувствительности (ПБЧ). Для оценки ПБЧ применялся метод электрораздражения подошвенной поверхности конечностей через стандартный электролит (0,005 М раствор хлорида натрия) при свободном размещении животных на контактирующей поверхности электропола. Основой электропола являлась стеклотекстолитовая пластина 30×50 см с поперечно закрепленными на ней медными шинами шириной 3 мм и интервалом 1,5 мм. Напряжение подавали между соседними токопроводящими шинами через лабораторный автотрансформатор и плавно повышали реостатом от 17 вольт и выше до возникновения реакции устранения конечностей от поверхности электропола. В момент возникновения данной реакции фиксировали напряжение электротока, принимая его за ПБЧ. При этом минимальному ПБЧ (17,5–20,4 вольт) соответствует высокий УОНРО, среднему (20,5–23,4 вольт) – средний УОНРО, максимальному ПБЧ (23,5–26,4 вольт) – низкий УОНРО [3].

Стрессирование белых крыс проводили по следующей схеме: 1-й день – голодание (со свободным доступом к воде); 2-й день – в фиксирующем пенале, помещенном в холодильник (+4 °С) на 5 часов, после чего животные получали корм. На третий день – голодание, 4-й день – снова в фиксирующем пенале помещали в холодильник (+4 °С) на 5 часов.

Эвтаназию животных производили одномоментно, путем декапитации. Вскрывали череп, извлекали головной мозг, отделяя его от спинного мозга на уровне выхода первой пары шейных нервов.

Для морфологического исследования материал помещали в 10 %-й раствор нейтрального формалина. Препарат головного мозга рассекали двумя фронтальными разрезами на три блока. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–6 мкм. Окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения элементов ЦНС производили окрашивание по методу Ниссля. Для изучения нейротопографии ядер головного мозга и оценки взаиморасположения нервных волокон, нейронов и глии использовали метод импрегнации микропрепаратов азотнокислым серебром по Бильшовскому в модификации Ландау для парафиновых срезов [14].

Структуры центральной нервной системы крыс изучали с помощью общепринятых цитокариометрических и стереохимических показателей: объемная плотность нейронов, объем ядер нейронов, межъядерные расстояния, удельная площадь поверхности нейронов, количество нейронов в единице объема. На фронтальных срезах головного мозга гипоталамическая область исследовалась согласно классификации, предложенной Я. Сентаготаи с соавт. (1965).

Для биохимического исследования материал гомогенизировали в 10 %-м растворе трихлоруксусной кислоты. Производили оценку активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и определяли содержание малонового диальдегида (МДА) общепринятыми методами биохимического анализа [15].

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования были изучены морфологические характеристики гипоталамуса у животных с высоким (8 особей) и низким (8 особей) УОНРО. В результате эксперимента определились особенности морфологии нейронов по всем выделенным структурам в группах животных с различным УОНРО (табл. 1).

Таблица 1

Объемная плотность (%) нейронов гипоталамических структур у белых крыс с различным УОНРО

Структура гипоталамуса	УОНРО	
	низкий	высокий
Супрахиазматическое ядро (SCH)	37,1 ± 2,4	48,3 ± 2,9*
Супраоптическое ядро (SO)	69,3 ± 2,7	51,8 ± 1,9*
Паравентрикулярное латеральное ядро (PV1)	69,6 ± 2,9	52,3 ± 2,1*
Паравентрикулярное медиальное ядро (PV2)	32,5 ± 1,6	30,1 ± 1,3
Вентромедиальное ядро (VM)	34,8 ± 1,9	26,2 ± 1,4*
Дорсомедиальное ядро (DM)	18,2 ± 1,2	26,4 ± 1,6*
Аркуатное ядро (ARC)	42,3 ± 2,4	32,0 ± 1,9*
Дорсальное премаммилярное ядро (PMD)	38,4 ± 1,7	40,2 ± 1,9
Вентральное премаммилярное ядро (PMV)	28,6 ± 1,9	25,4 ± 1,6
Латеральное маммилярное ядро (ML)	24,1 ± 1,6	32,6 ± 2,0*
Мед.часть медиального маммилярного ядра (PMm)	26,7 ± 1,6	35,1 ± 1,9*
Лат.часть медиального маммилярного ядра (MMl)	28,9 ± 1,4	36,2 ± 1,8*
Прелатеральное маммилярное ядро (PL)	21,2 ± 1,7	23,4 ± 2,0
Задняя гипоталамическая область (AHP)	22,6 ± 1,8	24,2 ± 1,9
Переднее гипоталамическое поле (NAH)	27,4 ± 1,4	25,3 ± 1,3
Ретрохиазмальная область (RCA)	15,8 ± 1,2	16,4 ± 1,4
Супрамаммилярное ядро (SUM)	32,3 ± 1,9	34,2 ± 2,2
Латеральная гипоталамическая область (AHL)	14,2 ± 1,3	15,6 ± 1,5
Преоптическая область (APO)	21,7 ± 1,8	20,3 ± 1,7
Перивентрикулярная область (PVA)	36,9 ± 1,9	37,2 ± 2,0

Примечание. * – уровень достоверности различий между группами с $p < 0,05$.

При этом у животных с низким УОНРО отмечалась относительно малая объемная плотность нейронов в супрахиазматическом ядре, дорсомедиальном ядре, латеральном маммилярном (латеральном сосцевидном) и медиальных маммилярных (медиальных сосцевидных) ядрах. Паравентрикулярное латеральное, супраоптическое, вентромедиальное и аркуатное (дугообразное) ядра были четко контурированы и характеризовались повышенной объемной плотностью нейронов. В других структурах гипоталамуса, при скриннинговом анализе, различий между группами выявлено не было.

На втором этапе исследования были определены фоновые различия содержания МДА – продукта перекисного окисления липидов, а также активности ферментов, активирующихся при окислительном стрессе, – СОД и КАТ в тканях головного мозга у животных с высоким (6 особей), средним (6 особей) и низким (6 особей) УОНРО. Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

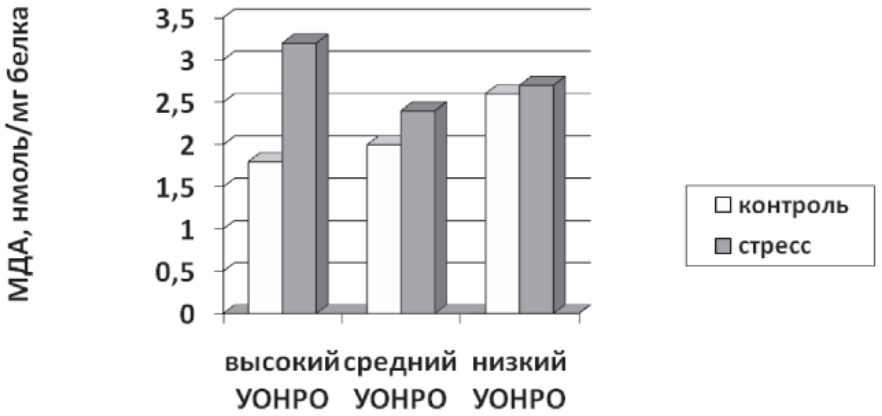
Таблица 2

Некоторые биохимические показатели антиоксидантной активности тканей головного мозга белых крыс с различным УОНРО

Номер группы	УОНРО	Содержание МДА, нмоль/г ткани	Активность КАТ, мКат/л	Активность СОД, ед.активности/мг белка
I	Высокий	60,7 ± 10,17	495,5 ± 20,50	7,05 ± 0,395
II	Средний	62,4 ± 3,81	441,3 ± 15,30	6,41 ± 0,563
III	Низкий	42,8 ± 7,10	184,5 ± 14,20	6,52 ± 0,260

Статистическая обработка полученных данных свидетельствует о наличии определенных различий выраженности исследуемых показателей между выделенными группами животных. При этом по содержанию МДА различия между I и II группами не достигают достоверных значений, различия между I и III, а также II и III группами обладают достоверностью с $p < 0{,}001$. Активность КАТ, максимально выраженная в группе с высоким УОНРО, обладает достоверностью различий между всеми группами наблюдений с $p < 0{,}001$. Активность СОД также характеризуется максимальной выраженностью в группе с высоким УОНРО. При этом достоверность различий между I и II, а также I и III группами достигает $p < 0{,}01$, различия между II и III группами недостоверны.

Затем для подтверждения предположения о большей интенсивности метаболизма нейромедиаторов у особей с высоким УОНРО при стрессировании, было проведено дополнительное исследование. В эксперименте было задействовано 36 крыс, поровну распределенных на три группы с учетом УОНРО (высокий, средний, низкий УОНРО) и дополнительно в каждой из групп – на две подгруппы – контрольную и опытную. Животные опытных подгрупп подвергались стрессированию. После этого выполнялись легкий наркоз и декапитация. Параллельно эвтаназии подвергались животные контрольных подгрупп. Содержание МДА как маркера оксидативного стресса invivo, определяли в гипоталамусе – нейрофизиологическом элементе нейрогуморальной системы адаптации организма. Результаты эксперимента представлены на рисунке.



Содержание МДА в гипоталамусе белых крыс с различным УОНРО в покое и при стрессировании

Как известно, состояние стресса стимулирует генерацию свободных радикалов, в результате чего происходит нарушение антиоксидантной системы организма. Показателем нарушения антиоксидантной системы служит увеличение содержания МДА. Полученные данные подтверждают, что наиболее выраженное повышение содержания МДА при стрессировании наблюдалось в подгруппе крыс с высоким УОНРО. У особей с высоким и средним УОНРО наблюдаются достоверные различия содержания МДА в гипоталамусе между контрольными и опытными подгруппами животных ($p < 0{,}01$ и $p < 0{,}05$ соответственно).

Заключение

В результате выполненного исследования выявлен ряд принципиальных моментов, определяющих значение морфофункциональных особенностей ЦНС в формировании УОНРО.

Исследование гипоталамуса определило, что у животных с высоким УОНРО отмечаются более выраженные значения объемной плотности нейронов супрахиазматического ядра относительно особей, характеризующихся низким УОНРО. Это может свидетельствовать о повышенной функциональной активности нейронов, которая приводит к формированию ускоренного кругооборота нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, определяющих интенсивность метаболизма и программирующих высокий УОНРО. В то же время объемная плотность структур крупноклеточного гипоталамуса, напротив, выше у животных с низким УОНРО, что, по-видимому, предопределяет большую устойчивость центральных нейроэндокринных механизмов адаптации.

Полученные данные биохимического анализа тканей мозга свидетельствуют о наличии взаимосвязей выраженности показателей антиоксидантной активности и УОНРО. При этом максимальными значениями активности КАТ и СОД обладают животные с высоким содержанием МДА, а минимальным – с низким УОНРО. Представленные результаты позволяют констатировать, что с увеличением УОНРО процессы перекисного окисления липидов в головном мозге проявляют более выраженную активность. Выявленная особенность предопределяет прямую взаимосвязь интенсивности метаболизма и УОНРО.

Таким образом, следует заключить, что в качестве факторов формирования УОНРО выступают структурные особенности ЦНС, создающие морфофункциональные предпосылки устойчивости индивидуального уровня функциональной активности различных систем организма.

Статья подготовлена а рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. по теме: «Выявление природы и прикладное использование феномена пластичности популяционных механизмов гомеостаза в условиях средовой нагрузки» (Государственный контракт № П1262 от 27.08.2009 г.)

Список литературы

1. Мулик А.Б., Спиридонов В.А. Особенности стандартизации лабораторных животных, используемых для оценки безвредности биопрепаратов // Биотехнология. – 2000. – №4. – С. 66–71.

2. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма: разработка, оценка, практическое применение. – Волгоград: Изд-во ВолГУ, 2001. – 144 с.

3. Мулик А.Б.Оптимизация медико-биологического эксперимента invivo. – Волгоград: Изд-во ВИЭСПа, 2003. – 212 с.

4. Мулик А.Б. Психофизиологические корреляты уровня общей неспецифической реактивности организма человека // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2006. – Серия 7. – Вып. 5. – С. 74–79.

5. Мулик А.Б., Кочубеева Е.Н. Факторы формирования ориентировочно-исследовательского поведения человека // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2007. – Серия 7. – Вып. 6. – С. 153–155.

6. Мулик А.Б., Чувилев Н.В., Постнова М.В. Специфика индивидуального формирования репродуктивной активности белых мышей в условиях подострого токсического воздействия // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007. – №3. – С. 8–12.

7. Мулик А.Б., Кочубеева Е.Н. Уровень общей неспецифической реактивности организма как фактор индивидуального формирования циркадианных ритмов поведенческой активности человека // Валеология. – 2008. – №1. – С. 8–12.

8. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека – Волгоград: Волгоградское научное изд-во, 2009. – 224 с.

9. Специфика развития общей температурной реакции как отражение функционального состояния организма / Ю.А. Мулик, В.В. Новочадов, М.В. Постнова, Н.О. Назаров, Г.Н. Кудрявцева, А.Б. Мулик // Валеология. – 2010. – №4. – С. 42–49.

10. Мулик А.Б. Механизмы центральной организации уровня общей неспецифической реактивности организма // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2011. – № 1 (1). – С. 4–14.

11. Мулик Ю.А. Изучение биометрических и электроэнцефалографических проявлений уровня общей неспецифической реактивности организма // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2005. – Серия 7. – Вып. 4. – С. 89–93.

12. Постнова М.В., Мулик Ю.А., Мулик А.Б. Соматотипические корреляты уровня общей неспецифической реактивности организма // Валеология. – 2009. – №2. – С. 25–31.

13. Вариабельность адаптационных резервов организма человека в зависимости от уровня общей неспецифической реактивности / М.В. Постнова, Ю.А. Мулик, В.В. Новочадов, А.Б. Мулик // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – № 3. – С. 23–30.

14. Ромейс Б. Микроскопическая техника: пер. с нем.; под ред. И.И. Соколова. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1954. – 718 с.

15. Руанет В.В. Теория и техника лабораторных работ. Специальные методы исследования: учеб. пособие; под ред. А.К. Хетагуровой. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. – 167 с.

References

1. Mulik A.B., Spiridonov V.A. Biotehnologija, 2000, no. 4, pp. 66–71.

2. Mulik A.B. Uroven' obwej nespecificheskoj reaktivnosti organizma: razrabotka, ocenka, prakticheskoeprimenenie. Volgograd ,VolGU Publ., 2001. 144 p.

3. Mulik A.B. Optimizacija mediko-biologicheskogo jeksperimenta in vivo. Volgograd, VIJeSPaPubl., 2003. 212 p.

4. Mulik A.B. Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta, 2006, no.7(5), pp. 74–79.

5. Mulik A.B., Kochubeeva E.N. Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta, 2007. no.7(6), pp. 153–155.

6. Mulik A.B., Chuvilev N.V., Postnova M.V. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov, 2007. no.3, pp. 8–12.

7. Mulik A.B., Kochubeeva E.N. ZhurnalValeologija, 2008, no.1, pp. 8–12.

8. Mulik A.B. Uroven' obwej nespecificheskoj reaktivnosti organizma cheloveka, Volgograd, 2009. 224 p.

9. MulikJu.A., Novochadov V.V., Postnova M.V., Nazarov N.O., Kudrjavceva G.N., Mulik A.B. Zhurnal Valeologija, 2010, no.4, pp. 42–49.

10. Mulik A.B. Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta, 2011, no1 (1), pp.4–14.

11. MulikJu. A. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta, 2005, no 7(4), pp. 89–93.

12. Postnova M.V., MulikJu.A., Mulik A.B. Zhurnal Valeologija, 2009, no. 2, pp. 25–31.

13. Postnova M.V. MulikJu.A., Novochadov V.V., Mulik A.B. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnikim. akademika I.P. Pavlova, 2010, no. 3, pp. 23–30.

14. Romejs B. Mikroskopicheskaja tehnika: Per. s nem. Moscow, Izdatel'stvo inostrannoj literatury, 1954. 718 p.

15. Ruanet V.V. Teorija i tehnika laboratornyh rabot. Special'nye metody issledovanija: Ucheb. posobie. Moscow, FGOU VUNMC Roszdrava, 2007, 167 p.

Рецензенты:

Яковлев А.Т., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Волгоград;

Небогатиков Г.В., д.в.н., профессор кафедры акушерства и терапии ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный аграрный университет», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 09.03.2012.

УДК 615.322:616.36 – 091.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ФИТОСРЕДСТВА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ

Банзаракшеев В.Г.

Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Улан-Удэ, e-mail: gambalovi4@mail.ru

На крысах изучено влияние на морфологическое и функциональное состояние печени многокомпонентного растительного средства, составленного по прописям рецептуры тибетской медицины. Установлено, что, однократное введение фитосредства в двенадцатиперстную кишку крыс сопровождается умеренным холерезом с максимумом эффекта на 4 и 5 часах наблюдения на 23 и 27% соответственно. Испытуемое фитосредство достоверно увеличивает общее количество сецернируемой желчи на 17% и повышает в ней концентрацию билирубина на 49%, желчных кислот на 62%, холестерина на 23%, холато-холестериновый коэффициент на 32%. Кроме того, фитосредство препятствует накоплению липидов в печени и предотвращает развитие жировой дистрофии при атерогенной дислипопротеинемии по сравнению с животными контрольной группы и группы препарата сравнения.

Ключевые слова: фитосредство, печень, холеретическое действие, желчь

EXPERIMENTAL EVALUATION OF INFLUENCE OF MULTICOMPONENT PHYTOREMEDY ON LIVER'S MORPHOFUNCTIONAL CONDITION

Banzaraksheev V.G.

Institute of General and Experimental Biology of the Siberian branch of the Russian academy of sciences, Ulan-Ude, e-mail: gambalovi4@mail.ru

The influence of the multicomponent phytoremedy (prepared according to Tibetan medicine formula) on liver's morphological and functional condition was studied on rats. It was proved that single dose of the phytoremedy into rats' duodenum is followed by moderate biliation with maximal effect on 4th and 5th hours of observation on 23% and 27% respectively. The tested phytoremedy reliably increases total quantity of released bile on 17% and raises concentration of bilirubin on 49%, chole acids on 62%, cholesterol on 23%, cholate-cholesterol ratio on 32% in it. Besides, the phytoremedy blocks accumulation of lipids in liver and prevents development of fatty dysthrophy during atherogenic dyslipoproteinemia in comparison with animals of control group and group of comparator agent.

Keywords: phytoremedy, liver, choleretic action, bile

Здоровье человека и его активное долголетие достигается только при условии полного удовлетворения физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах. Напротив, нерациональное питание и любое отклонение от его сбалансированности приводит к срыву физиологических регуляторных механизмов. Так, избыток в пищевом рационе человека атерогенных продуктов приводит со временем к развитию холестериноза. Именно это состояние связывают не только с такими общебиологическими проблемами, как старение и смерть, но и с атеросклерозом и всеми его последствиями, прежде всего с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Концепция холестериноза включает в себя необычно емкую роль печени в реакциях биосинтеза и окисления холестерина в желчные кислоты. Некоторые животные, такие как крысы и собаки, могут легко переносить холестериновые нагрузки, отвечая на них ускорением желчегенеза, а у человека вследствие неиндуцируемости 7-альфа-гидроксилазы холестерина – ключевого фермента желчегенеза, нарушаются основные пути выведения этой гидрофобной молекулы из организма [4].

Отсюда оправдана коррекция, направленная на ускорение реакции окисления холестерина в желчные кислоты в печени. В этом плане перспективными являются средства растительного происхождения, которые при постоянном потреблении оказывают регулирующее действие на организм человека в целом и на его отдельные системы и органы. Лечебно-профилактическое применение растений в сборах, благодаря гармоничному сочетанию в них биологически активных веществ, обеспечивает их поливалентный эффект и максимальную биологическую доступность, что обусловлено родством метаболизма растительной и животной клетки. Эти свойства объясняют у фитопрепаратов более мягкое действие, высокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций при длительном применении [5].

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях нами была изучена гиполипидемическая активность многокомпонентного растительного средства из арсенала тибетской медицины и было установлено, что фитосбор снижает содержание в крови холестерина атерогенных фракций

липопротеинов и уменьшает индекс атерогенности [1; 2]. Отсюда несомненный интерес вызывает изучение влияния данного фитосредства на морфологическое и функциональное состояние печени, как ключевого органа холестеринового гомеостаза.

Цель настоящего исследования – экспериментальная оценка влияния многокомпонентного растительного средства на морфофункциональное состояние печени при индуцированной гиперлипидемии.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служил многокомпонентный фитосбор, разработанный на основе оригинальной рецептурной прописи, описанной в первоисточнике тибетской медицины трактате «Чжуд-ши» [10]. В состав указанного средства входят цветки Calendula officinalis L., цветки и плоды Rosa L., бутоны Syzygium aromaticum L., корни Valeriana officinalis L., корни Scutellaria baicalensis Georgi, корневища Acorus calamus L.), листья Mentha piperita L., цветки Matricaria recutita L. и др.

Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar с исходной массой 170–190 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Для экспериментального изучения морфологических изменений в печени в условиях гиперлипидемии крысам назначалась атерогенная диета в течение 12 недель [6]. Изучаемый фитосбор вводили ежедневно внутрижелудочно в форме отвара в объеме 10 мл/кг на протяжении всего срока эксперимента. Отвар препарата сравнения (гиполипидемический «Тан» № 5) вводили по аналогичной схеме в эквиобъемных количествах. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в аналогичных условиях.

Для проведения гистохимических исследований из кусочков печени экспериментальных животных готовили свежезамороженые срезы на криостате МК-25, которые с целью выявления нейтральных жиров окрашивали суданом черным «Б» по Беренбауму [3].

Для изучения процессов желчеобразования и желчевыделения отвар испытуемого фитосредства вводили однократно в объеме 1 мл в двенадцатиперстную кишку наркотизированных барбамилом крыс. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в соответствующем объеме. По методике Н.Н.Скакуна и А.Н.Олейник (1967) желчь у крыс собирали через каждый час на протяжении 5 часов. О функциональном состоянии печени судили по скорости секреции желчи (в мг/мин на 100 г массы животного), по общему количеству выделенного секрета за каждый час наблюдения; по концентрации в сецернируемой желчи – желчных кислот реакцией Петтенкофера и методу Я.И. Карбача (1961), холестерина по методике С.М. Дроговоз (1971), билирубина по методу Ван-ден-Берга в модификации Н.П. Скакуна (1956); а также по холато-холестериновому коэффициенту, рассчитываемому, как отношение концентрации желчных кислот к концентрации холестерина.

Полученные данные статистически обработаны общепринятыми методами, достоверность результатов оценивали с применением t-критерия Стьюдента [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эксперимента гистохимическим методом установлено благоприятное влияние многокомпонентного средства на течение индуцированной гиперлипидемии у белых крыс. Так, если в печени животных контрольной группы, которым назначали атерогенную диету, отмечалась мелко- и среднекапельная жировая инфильтрация, распространяемая по всей паренхиме органа, то при курсовом назначении многокомпонентного фитосбора у животных, получавших атерогенную диету, в печени выявлялась мелкокапельная и пылевидная жировая инфильтрация, расположенная в основном по периферии долек**.** Наряду с этим, в печени животных, получавших препарат сравнения, обнаруживались мелкие и пылевидные капли жира, расположенные по всей паренхиме органа, которые можно охарактеризовать как слабо выраженную жировую дистрофию. Следовательно, введение растительного средства крысам на фоне атерогенной диеты в определенной мере препятствует накоплению липидов в печени и предотвращает развитие жировой дистрофии печени.

Дальнейшие исследования по изучению влияния фитосредства на функциональное состояние печени свидетельствуют, что его однократное введение в двенадцатиперстную кишку крыс приводило к отчетливому повышению желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени. О повышении функциональной активности печени под влиянием фитосредства свидетельствовало умеренное ускорение холереза с повышением общего количества выделяемой желчи (табл. 1).

Так, изучаемое растительное средство в указанном объеме заметно увеличивало интенсивность желчеотделения, прирост скорости секреции желчи с максимумом эффекта на 4-м и 5-м часах наблюдения составил по отношению к контролю 23 и 27% соответственно. Продолжительность холеретической реакции соответствовала 4–5 часам. Наряду с увеличением скорости секреции желчи на фоне введения фитосредства достоверно повышалось общее количество желчи, полученное за 5 часов эксперимента, на 17% по сравнению с контролем.

Помимо этого, введение животным испытуемого растительного средства вызывало существенные изменения в биохимическом составе желчи (табл. 2).

Таблица 1

Влияние многокомпонентного фитосредства на интенсивность секреции желчи у белых крыс при однократном введении (M ± m)

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 5 ч, мг/мин на 100 г					Общее количество желчи за 2–5 ч опыта, мг/100 г
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная (H_2O)	6,4 ± 0,1	6,0 ± 0,4	5,7 ± 0,2	5,3 ± 0,1	5,1 ± 0,1	1326 ± 19
Опытная (фитосредство)	6,6 ± 0,5	6,3 ± 0,3	6,6 ± 0,3*	6,5 ± 0,2*	6,5 ± 0,3*	1554 ± 44*

Примечание. * – разность достоверна по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Влияние многокомпонентного фитосредства на биохимические показатели желчи у белых крыс при однократном введении, мг/100 г (M ± m)

Группы животных	Желчные кислоты, ммоль/л	Билирубин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Холатохолестериновый коэффициент, ед.
Контрольная (H_2O)	3,90	0,093	0,086	45,3
Опытная (фитосредство)	6,34	0,139	0,106	59,8

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, однократное введение средства приводило к повышению суммарной концентрации желчных кислот в сецернируемой желчи на 62 %, а содержание холестерина возрастало на 23 % по сравнению с данными у животных контрольной группы. Холатохолестериновый коэффициент повышался по отношению к контролю на 32 %. Помимо этого, однократное введение растительного средства сопровождалось гипербилирубинохолией до 49 % по сравнению с данными в контрольной группе крыс.

Отсюда можно предположить, что фитосбор, обладая холеретической активностью, стимулирует биосинтез желчных кислот в печени посредством окисления холестерина в клеточных мембранах, и удаляет его избыточное количество из организма, способствуя поддержанию холестеринового гомеостаза. Ускорение желчегенеза, сопровождающееся снижением стационарной концентрации холестерина в плазме, по всей видимости, может стимулировать выход стероида из тканей в кровь, а от функционального состояния печени может зависеть содержание холестерина во всех органах и тканях [4].

Таким образом, многокомпонентный фитосбор при однократном введении в двенадцатиперстную кишку лабораторных животных оказывает умеренное влияние на интенсивность желчеотделения и предупреждает холестаз, улучшая химический состав желчи, что позволяет отнести испытуемое средство к группе холесекретиков умеренного действия.

По всей видимости, стимуляция желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени обусловлена наличием в составе компонентов изучаемого средства широкого спектра биологически активных веществ, в частности соединений фенольной природы [1; 2; 5; 8]. Активация функционального состояния печени под влиянием испытуемого фитосбора приводит к ускорению метаболизма и выведению липидов из организма, тем самым предотвращая и развитие жировой дистрофии печени.

Выводы

1. Комплексное фитосредство оказывает умеренное влияние на функциональное состояние печени белых крыс.
2. Испытуемое средство достоверно препятствует накоплению липидов в печени при индуцированной атерогенной гиперлипидемии.
3. Установленная активность фитосбора позволяет рекомендовать его использование как холеретического средства, способствующего нормализации липидного обмена и предупреждающего развитие жировой дистрофии печени.

Список литературы

1. Гиполипидемические и противовоспалительные свойства многокомпонентного растительного средства «Камфора-25» / Т.А. Ажунова, В.Г. Банзаракшеев, Л.Б. Бураева и др. // Сиб. мед. журнал. – 2004. – Т.46, № 5. – С. 57–60.

2. Ажунова Т.А., Банзаракшеев В.Г. Гиполипидемическое действие многокомпонентного растительного средства «Камфора-25» // Актуальные проблемы современной науки: сб. статей 4-й Международной конференции молодых ученых и студентов. Естественные науки. Ч. 26: Фармация. – Самара, 2003. – С. 6–8.

3. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.

4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Наука, 1995. – 321 с.

5. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск: Наука, 1992. – 155 с.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Гэотар, 2001. – 256 с.

8. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы // Клин. лаб. диагн. – 2001. – № 12. – С. 78–82.

9. Турищев С.Н. Фитотерапия заболеваний гепатобилиарной системы // Фармация. – 2003. – № 1. – С.47–48.

10. Чжуд-ши: канон тибетской медицины / перевод с тибетского, предисловие, примечания, указатели Д.Б. Дашиева. – М.: Восточная литература РАН, 2001. – 766 с.

References

1. Azhunova T.A., Banzaraksheev V.G., Buraeva L.B., Tankhaeva L.M., Nikolaev S.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal,* 2004, no.5, pp. 57–60.

2. Azhunova T.A., Banzaraksheev V.G. *Trudy 4 Mezhdunarodnoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov «Aktualnye problemy sovremennoy nauki»*(Coll. of articles of the 4th International conference «Current issues of modern science»). Samara, 2003, pp. 6–8.

3. Volkova O.V., Eletskiy YU.K. *Osnovy gistologii i gistologicheskoy tekhiki* [Bases of histology and the histologic technics]. Moscow, Meditsina,1982. 304 p.

4. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. *Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz* [Lipids, lipoprotheids and atherosclerosis]. Sankt-Peterburg, Nauka, 1995. 321 p.

5. Nikolaev S.M. *Rastitelnye lekarstvennye preparaty pri povrezhdeniyakh gepatobiliarnoy sistemy* [Vegetative medical means at damages of the gepatobiliaric systems]. Novosibirsk, Nauka, 1992. 155 p.

6. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv* [Guide – book for experimental study of new pharmacological substances]. Moscow, Meditsina, 2005. 832 p.

7. Sergienko V.I., Bondareva I.B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh* [Mathematical statistics in clinical research].Moscow, Geotar, 2001. 256 p.

8.Titov V.N. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika,* 2001, no.12, pp.78–82.

9. Turischev S.N. *Farmatsiya,* 2003, no.1, pp. 47–48.

10. *Chud-shi: kanon tibetskoy meditsiny / perevod s tibetskogo, predislovie, primechaniya, ukazateli D.B. Dashieva* [Chzhud-shi: canon of Tibetan medicine / Translation from Tibetan, introduction, notes, indicants by Dashiev D.B.]. Moscow, Vostochnaya literatura RAN, 2001.766 p.

Рецензенты:

Убеева И.П., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Уде;

Пронина С.В., д.б.н., профессор кафедры анатомии и физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Уде;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 09.12.2011.

УДК 615.12:005.912

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ДВУХСЛОЙНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ С ПРОПОЛИСОМ

Кузнецова Л.С., Кабакова Т.И., Карпенко В.А., Глушко А.А., Мазурина М.В.

ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, Пятигорск, e-mail: kabtais@mail.ru

На примере курорта федерального значения Пятигорск, специализирующегося на лечении дерматологических заболеваний и восстановительном лечении лиц, имеющих ранения, полученные в террористических актах, изучен локальный рынок. Контент-анализ справочной литературы позволил установить, что на фармацевтическом рынке РФ зарегистрировано 13 разновидностей раневых покрытий для лечения ран и ожогов. Локальный фармацевтический рынок раневых покрытий имеет средний уровень насыщенности 40%. Определены ассортимент и средняя стоимость раневых покрытий в аптеках города. В ходе анкетирования выявлено, что за исключением 5% лиц, имеющих аллергию на продукты пчеловодства, остальные 95% потребителей положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска.Предложен состав двухслойного раневого покрытия с прополисом. В качестве атравматического слоя рекомендуется мазевая композиция с ПЭО-4000 и пропиленгликолем, основа-носитель: тонкий трикотаж (хлопок). Изучена сравнительная антимикробная активность предлагаемого раневого покрытия с выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб». На основании результатов теоретического прогнозирования, калориметрических измерений тепловых эффектов и метода имитации отжига получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ и целлюлозой. Изучена степень высвобождения полифенольных соединений из раневого покрытия методом непосредственной спектрофотометрии.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, потребители, раны, ожоги, раневое покрытие, прополис, микробиологическая активность, фенольные соединения

RESEARCH FOR ELABORATION OF TWO-LAYER WOUND COVERINGS WITH PROPOLIS

Kuznetsova L.S., Kabakova T.I., Karpenko V.A., Glushko A.A., Mazurina M.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: kabtais@mail.ru

The local market studied on example of federal resort of Pyatigorsk, which specializes in the treatment of dermatological diseases and medical rehabilitation of persons with injuries sustained in terrorist acts.Content analysis of references revealed that the pharmaceutical market of the Russian Federation are 13 varieties of wound coverings for the treatment of wounds and burns. The average saturation of local pharmaceutical market of wound coverings is 40%. Defined range and average cost of wound coverings in chemist shops of the city. During the survey revealed that, except for 5% of persons with allergies to bee products, the remaining 95% of consumers have a positive attitude to the healing effect of propolis and beeswax. A two-layer structure of a wound cover with propolis has been proposed.A two-layer structure of wound cover with propolis has been proposed. As an atraumatic layer was recommended ointment composition with PEO-4000 and propylene glycol on the base cotton. The comparative antimicrobial activity of the proposed coverage of the wound with a bandage manufactured industry «VoskoSorb» has been studied. On the base on the results of the theoretical prediction of calorimetric measurements of the thermal effects and the method of simulated annealing model the most stable conformations of the complexes of propolis phenolic compounds with PEG and cellulose have been obtained. On the base of results of the theoretical prediction of calorimetric measurements of the thermal effects and the method of simulated annealing models the most stable conformations of the complexes of propolis phenolic compounds with PEG and cellulose have been obtained. Studied the extent of the release of polyphenolic compounds from the wound covering by direct spectrophotometry.

Keywords: pharmaceutical market, consumers, wounds, burns, wound coverage, propolis, microbiological activity, and phenolic compounds

В комплексном лечении гнойных ран на сегодняшний день применяется огромный арсенал средств: это активное хирургическое лечение гнойных ран и прерывистое активное дренирование гнойной раны, использование лазера, ультразвука низкой и средней частоты, а также лечение гнойных ран в асептической среде [5].

Однако при всех достоинствах и недостатках этих методов лечения нельзя недооценивать средства медикаментозной терапии гнойной раны, прежде всего, это различные виды антибактериальных препаратов [4, 7].

Наибольшее распространение в практической хирургии получила методика лечения гнойных ран под повязкой, которая на сегодняшний день остается основной в клинической практике, так как она удобна в практическом применении и экономически выгодна. С этой целью широкое применение находят иммобилизированные мази (гели) на основах-носителях.

Немаловажное значение адсорбция имеет при разработке раневых покрытий, т.к. ткань, используемая в качестве основы, имеет сильно развитую удельную поверхность волокон [1].

Создание новых лекарственных препаратов выводится на качественно иной уровень при использовании квантово-химического моделирования молекул и процессов межмолекулярного взаимодействия.

Поэтому разработка оптимальных составов и рациональных технологий современных перевязочных средств с учетом направленности действия препаратов, полученных из сырья природного происхождения, является актуальным направлением научных исследований и позволяет повысить не только качество разрабатываемой лекарственной формы, но и лекарственного обеспечения населения. Наряду с разработкой новых, высокоэффективных лекарственных форм, предусматривается их стандартизация, а также комплекс маркетинговых исследований для оценки насыщения ими фармацевтического рынка [2, 3, 6, 8].

Целью исследований явилась оценка локального рынка современных перевязочных средств, а также разработка состава, технологии, оценка качества и изучение антимикробной активности двухслойного-раневого покрытия с прополисом.

Маркетинговое исследование целевого сегмента фармацевтического рынка препаратов для лечения ран и ожогов нами было проведено в аптечных организациях города-курорта Пятигорска, который специализируется на лечении дерматологических заболеваний. Анализ статистических данных показал, что более одной трети жителей города составляют лица пожилого и старческого возраста, для которых характерны различные кожные патологии. На курорте Пятигорск также проходят восстановительное лечение военнослужащие и гражданские лица, пострадавшие в антитеррористических операциях и нуждающиеся как в регенерации покровных тканей, так и общем сокращении сроков выздоровления.

Информационный массив ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения ран и ожогов, формировали на основе контент-анализа Государственного Реестра лекарственных средств (2010 г.). Выявлено, что в РФ разрешены к применению 36 ЛП для лечения ран и ожогов, большая часть – 35,0% обладает регенерирующим действием; 32,0% приходится на антимикробные средства; 19,0% – комбинированные препараты с противовоспалительным и регенерирующим эффектами; 14,0% приходится на глюкокортикоиды, применяемые при осложненных патологиях. ЛП, представлены мягкими (75,7%), жидкими (10,8%), аэрозолями (10,8%) и другими лекарственными формами. В последние годы наиболее широко стали применять аппретированные повязки для лечения ран и ожогов.

Установлено, что на локальном фармацевтическом рынке имелось в наличии 7 наименований повязок, что, с учетом действующих веществ, составило 14 позиций. Наиболее широко в аптечных организациях были представлены салфетки отечественных производителей – 85,7%, на долю импортных салфеток приходится 14,3% – салфетки Blanolid, производства PaulHartman, Германия. Разновидности отечественных салфеток выпускают ООО «Колетекс» (35,7%), ООО «Альтекс Плюс» (28,6%), ЗАО «Биотекфарм» (21,4%) и ТД Апполо» (7,1%). Анализ стоимости салфеток показал, что наименьшая цена за единицу продукции составила 10,20 руб., а наибольшая 223,20 руб., при этом в аптечных организациях города чаще всего встречались салфетки с хлоргексидином (28,0%); фурагином и прополисом (по 18,0%), а также присутствовали салфетки с аминокапроновой кислотой, левомеколем, йодовидоном и метронидазолом.

Проведенный социологический опрос потребителей показал, что 72,0% используют такие лекарственные повязки, как Гелепран, Воскосорб, Колетекс, Апполо, Активтекс, считая их высокоэффективными при применении. Следует отметить, что 27,0% респондентов аппретированные повязки применяют для лечения ожогов; 24,0% для заживления ран и по 10,0% посетителей аптек считают целесообразным использовать такие повязки для профилактики пролежней и трофических язв у больных с сахарным диабетом. Большинство опрошенных (52,0%) в аппретированных повязках отдает предпочтение компонентам природного происхождения. За исключением тех опрошенных, у которых была выявлена аллергия на продукты пчеловодства (5,0%), остальные (95,0%) положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска.

В качестве атравматического слоя нами были изучены мазевые композиции прополиса на гидрофильных и гидрофобных основах.

Составы шести образцов мазевых композиций представлены в таблице. Количество настойки прополиса в мази составляло 40%.

Для сравнительной оценки антимикробной активности мазевых композиций нами был использован метод диффузии в агар-агар по отношению к 11 тест-культурам (грамположительных, грамотрицательных и споровых культур). Метод основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов. Оценку результатов проводили путем измерения диаметра зон задержки роста вокруг дисков.

Составы мазевых композиций с настойкой прополиса

Компоненты	Мазевые композиции, г					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Настойка прополиса	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
ПЭО-4000	20,0				25,0	
ПЭО-400	20,0	50,0				30,0
ПЭО-1500	20,0					30,0
Пропиленгликоль					30,0	
Карбопол		2,0				
Метилцеллюлоза			5,0			
Глицерин			30,0			
Т-2				5,0		
Вазелин				50,0		
Вода очищенная		До 100,0				

Установлено, что наибольшей антимикробной активностью в отношении всех культур обладала мазевая композиция № 5 (зоны ингибирования, например, Staphylococcusaureus (Type) – 20 мм; Salmonellatyphimurium – 23 мм; Bacillussubtilis – 25 мм), поэтому она была выбрана для дальнейших исследований.

Исходя из актуальности использования природных целлюлозных материалов, широко применяемых в медицине, в качестве основы для получения аппретов нами были выбраны 3 образца тканей: натуральное хлопчатобумажное волокно – № 1;тонкий трикотаж (хлопок) – № 2; плотный трикотаж (хлопок) – № 3.

Известно, что изделия из хлопчатобумажного волокна и трикотажного полотна обладают лёгкой проницаемостью для воздуха и хорошо абсорбируют влагу.

Выбор оптимальной основы-носителя проводили на основании результатов микробиологического исследования образцов покрытий, т.е. изучали влияние типа ткани, удельной поверхности волокон, характера плетения, плотности на степень высвобождения антимикробных биологически активных веществ прополиса в агар-агар (по отношению к 11 тест-культурам).

Мазевую композицию (состав № 5) наносили на образцы основ-носителей № 1, 2, 3 размером 7,5×10 см в количестве 6 г на одну основу.

Выявлено, что наибольшей активностью в отношении всех культур обладал образец № 2 на тонкой трикотажной основе (зоны ингибирования, например, Staphylococcusaureus (Type) – 20 мм; Salmonellatyphimurium – 23 мм; 2. Staphylococcusaureus; Bacillussubtilis – 24 мм), поэтому она была выбрана как оптимальная на данном этапе исследования.

Для теоретического прогнозирования процесса адсорбции было проведено квантово-химическое моделирование молекул веществ в составе следующих классов, присутствующих в настойке: смолы, флавоны, флавонолы, флавононы, кумарины. Расчеты проводились при помощи свободно распространяемой программы MOPAC 2009.

На основании анализа литературы, нами были отобраны структуры биологически активных органических соединений, содержащихся в настойке прополиса

Методом имитации отжига были получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ (рисунок а) и с целлюлозой (рисунок б). Были рассчитаны средние теплоты образования данных комплексов, которые свидетельствовали о том, что комплексы с ПЭГ менее стабильны.

С целью подтверждения теоретических данных с использованием калориметрического метода были определены тепловые эффекты адсорбции фенольных соединений настойки прополиса на тканевых основах из хлопчатобумажного волокна и на ПЭГ.

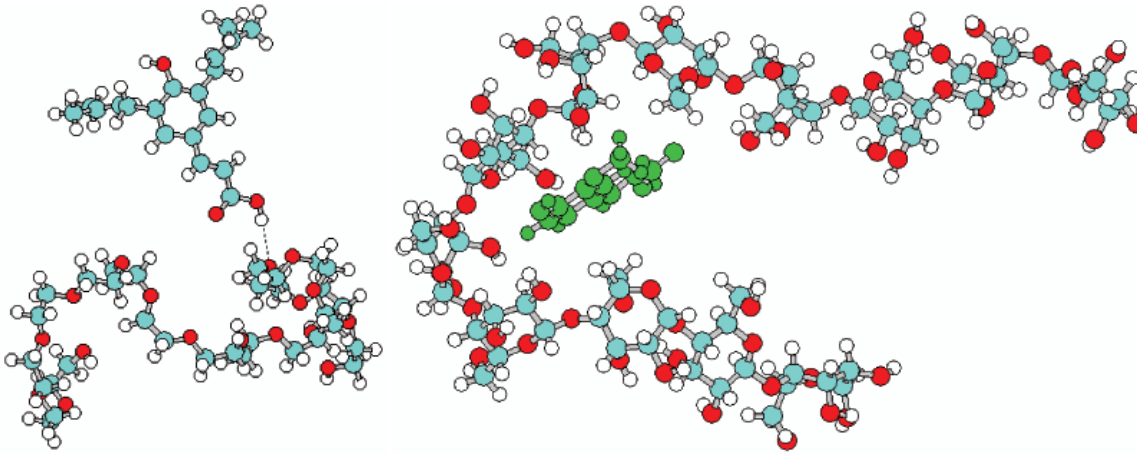
Для сравнения тепловых эффектов адсорбции веществ настойки прополиса на различных адсорбентах был использован учебно-лабораторный комплекс «Химия» с модулем «Калориметр», подключенный к компьютеру.

По данным калориметрических измерений, установлено, что тепловой эффект адсорбции фенольных соединений настойки прополиса на ПЭГ-4000 значительно превышает тепловой эффект для образцов хлопчатобумажной ткани. Данное отличие экспериментальных и теоретических тепловых эффектов предположительно объясняется значительно большей удельной поверхностью ПЭГ-4000, так как ткань вводилась в эксперимент в виде суспензии, а ПЭГ-4000 – в виде раствора высокомолекулярного вещества. Данные вычислений

согласуются с результатами количественных исследований кинетики высвобождения фенольных веществ из адсорбентов.

Далее нами была проведена сравнительная оценка антимикробной активности предлагаемого образца №2 раневого покрытия с прополисом и выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб».

Для определения действующих веществ в предлагаемом раневом покрытии нами была разработана методика анализа полифенольных соединений в повязке.



а б

Трехмерные структуры комплекса фенольного соединения 17 и ПЭГ-4000 (а) и комплекса фенольного соединения 3 и целлюлозы (б)

При идентификации полифенольных соединений прополиса использовали извлечение из повязок, приготовленное для количественного определения. Измеряли спектр извлечения в области от 200 до 350 нм. На спектре имелся максимум светопоглощения при 290 ± 3 нм, что свидетельствует о наличии полифенольных соединений прополиса. Предварительными исследованиями установлено, что мазевая основа не поглощает спектр излучения в области 290 нм и не оказывает влияния на светопоглощение полифенольных соединений настойки прополиса.

Количественный анализ и время высвобождения полифенольных соединений из раневого покрытия определяли методом непосредственной спектрофотометрии [2]. Для этого проводили измерение оптической плотности извлечения при длине волны 290 нм через 1 час и 2 часа последовательно, используя одну и ту же повязку.

Спустя 1 час после начала извлечения, из повязки высвобождалось около 3,23 ± 0,62 % действующих веществ, что составляет 69,5 % от общего количества введенных полифенольных соединений настойки прополиса. Через 2 часа из повязки высвобождалось еще около 1,25 ± 0,22 %.

Таким образом, предлагаемое двухслойное раневое покрытие с настойкой прополиса полностью высвобождает действующие вещества в течение двух часов, что свидетельствует о перспективности дальнейших фармакотехнологических исследований.

Выводы

1. Социологический опрос подтвердил, что 72,0 % конечных потребителей используют аппретированные повязки для лечения ран и ожогов. Большинство потребителей (95,0 %) положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска.

2. Разработан состав, технология и проведена оценка качества двухслойного раневого покрытия с настойкой прополиса.

3. Проведено сравнительное изучение антимикробной активности с выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб».

4. На основании результатов теоретического прогнозирования, калориметрических измерений тепловых эффектов и метода имитации отжига получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ и целлюлозой.

5. Экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших фармакотехнологических исследований двухслойного раневого покрытия с прополисом.

Список литературы

1. Адамян А.А. Современные перевязочные средства для местного лечения ран / А.А. Адамян, С.В. Добыш // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2005. – №10. – С. 43–47.

2. Алексеева И.В. разработка лекарственных форм для лечения ран: Обзор // Фармация. – 2003. – №2. – С. 43–45.

3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч. – 3-е изд., перераб. и доп. –Пятигорск, 2003. – 720 с.

4. Дремова Н.Б. Маркетинг в аптеке: шаг за шагом: практическое руководство. – М.: МЦФЭР, 2008. – 198 с.

5. Крутиков М.Г. Местное лечение ран и ожогов / М.Г. Крутиков, А.Э. Бобровников // Рос. аптеки. – 2006. – № 5 (75). – С. 29–31.

6. Правильные средства для лечения ран и ожогов // Фармацевтическое обозрение. – 2007. – № 5 (67). – С. 36.

7. Ростова Н.Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа ответственного самолечения / Н.Б. Ростова, А.В. Солонинина // Новая аптека. Эффективное управление. – 2010. – №11. – С. 34–37.

8. Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда, практика / М.С. Смит [и др.]. – М.: Литерра, 2005. – 383 с.

References

1. Adamjan A.A. Sovremennye perevjazochnye sredstva dlja mestnogo lechenija ran / A.A. Adamjan, S.V. Dobysh // Novaja apteka. Aptechnyj assortiment. 2005. №10. pp. 43–47.

2. Alekseeva, I.V. Razrabotka lekarstvennyh form dlja lechenija ran: Obzor /I.V. Alekseeva // Farmacija. 2003. №2. pp. 43–45.

3. Belikov, V.G. Farmacevticheskaja himija: v 2 ch. – 3-e izd., pererab. i dop. / V.G. Belikov. Pjatigorsk, 2003. – 720 p.

4. Dremova, N.B. Marketing v apteke: shag za shagom. Prakticheskoe rukovodstvo / N.B. Dremova. M.: MCFJeR, 2008. 198 p.

5. Krutikov, M.G. Mestnoe lechenie ran i ozhogov / M.G. Krutikov, A.Je. Bobrovnikov // Ros. apteki. 2006. № 5 (75). pp. 29–31.

6. Pravil'nye sredstva dlja lechenija ran i ozhogov // Farmacevticheskoe obozrenie. 2007. № 5 (67). pp. 36.

7. Rostova, N.B. Racional'noe ispol'zovanie lekarstvennyh sredstv kak osnova otvetstvennogo samolechenija / N.B. Rostova, A.V. Soloninina // Novaja apteka. Jeffektivnoe upravlenie. 2010. №11. pp. 34–37.

8. Farmacevticheskij marketing. Principy, sreda, praktika / M.S. Smit [i dr.]. M.: Literra, 2005. 383 p.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск;

Гришин А.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 15.02.2012.

УДК 663.051.3:615.275.4

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУСПЕНЗИЙ

[1]Пантюхин А.В., [2]Петров А.Ю., [1]Пантюхина Е.В.

[1]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: pav74@yandex.ru;
[2]ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Суспензии как лекарственная форма позволяют создавать корригированные, удобные в применении с высокой биологической доступностью лекарственные препараты. На долю суспензий в России приходится около 1% от общей массы лекарственных препаратов. Несмотря на множество преимуществ суспензий, они имеют и ряд недостатков: неустойчивость суспензий при хранении и вследствие этого низкий срок годности; высокая зависимость степени фармакологического эффекта от технологии, используемых вспомогательных веществ и др. Проведено исследование по разработке методологической схемы создания фармацевтических суспензий. Методологическая схема учитывает ряд этапов предусматривающих определение физико-химических свойств лекарственных веществ, в соответствии с которыми выбирается оптимальный вариант технологии. Затем проводятся выбор и оптимизация поверхностно-активных и вспомогательных веществ, оптимизация реологических параметров, химическая стабилизация и коррекция органолептических свойств.

Ключевые слова: суспензии, методологическая схема, гетерогенные системы

PHYSICAL AND CHEMICAL MECHANISMS OF STABILIZATION OF EMULSIONS FOSFA-LIPIDS

[1]Pantjuhin A.V., [2]Petrov A.Y., [1]Pantjuhina E.V.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: pav74@yandex.ru;
[2]Ural state Medical academy Minzdravsotsrazvitija of Russia, Yekaterinburg

Suspensions as the medicinal form allows to create pleasant on the taste, convenient in application with high biological availability medical products. On a share of suspensions, in Russia, it is necessary nearby 1% from lump of medical products. Despite set of advantages of suspensions, they have also a number of lacks: instability of suspensions at storage and thereof low working life; high dependence of degree of pharmacological effect on the technology, used auxiliary substances, etc. research on working out of the methodological scheme of creation of pharmaceutical suspensions is conducted. The methodological scheme considers a number of stages of physical and chemical properties of medicinal substances providing definition according to which the optimum variant of technology gets out. Then the choice and optimization of surface-active and auxiliary substances, optimization rheological parameters, chemical stabilization and taste correction is spent.

Keywords: suspensions, the methodological scheme, heterogeneous systems

Суспензии как лекарственная форма характеризуются рядом преимуществ. На долю суспензий, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, приходится около 1% от общей массы лекарственных препаратов. Такое положение объясняется трудностями по обеспечению стабильности суспензии, не обеспечивающей точности их дозирования. Применение суспензий в фармации дает возможность вводить твердые, не растворимые в дисперсионной среде вещества в жидкую или вязкую дисперсионную среду, обеспечивая при этом большую суммарную поверхность лекарственного вещества и, следовательно, большую терапевтическую активность, а также позволяет получать препараты пролонгированного действия. В качестве примера можно привести такой лекарственный препарат, как суспензия цинк-инсулина. Этот препарат оказывает фармакологический эффект в течение 24–36 ч по сравнению с растворами инсулина, который действует только в течение 6 часов. Кроме возможности пролонгированного действия, характерным преимуществом в сравнении с другими лекарственными формами (порошки, таблетки), суспензии позволяют обеспечить более выраженный фармакологический эффект; маскировку неприятного вкуса и запаха, удобство в применении, что важно особенно в педиатрии [4, 5].

Наибольшее распространение получили суспензии для внутреннего употребления. Примером таких отечественных препаратов являются суспензия феноксиметилпенициллина, дексаметазона, тестостерона пропионата, ацикловира, ко-тримоксазола, гризеофульвина, ампициллина, сульфадимезина, норсульфазола, за рубежом выпускаются суспензии ампициллина, цефалексина, фузидина, эритромицина, «Алмагель», «Маалокс», «Гелусил» и мн. др. В ряде случаев при назначении лекарственных веществ в форме суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества.

Цель исследований. Несмотря на множество преимуществ суспензий, они имеют и ряд недостатков, в частности: неустойчивость суспензий при хранении и вследствие этого низкий срок годности; высокая зависимость степени фармакологического эффекта от технологии, вспомогательных веществ и др. В связи с чем задачей настоящего исследования является разработка комплексного подхода к созданию суспензий.

Результаты исследования и их обсуждение

Неустойчивость суспензий характеризуется двумя видами – агрегативной и седиментационной. Агрегативная (конденсационная) устойчивость – это способность частиц дисперсной фазы противостоять агрегации (слипанию) [8, 9, 10]. Агрегативная устойчивость суспензий является результатом действия сил различной природы, препятствующих слипанию частиц:

1) отталкивания, обусловленного двойным электрическим слоем;

2) «энтропийного» отталкивания, проявляющегося, когда частицы сближаются друг с другом на такие расстояния, при которых адсорбированные на них молекулы поверхностно активных веществ начинают задевать друг друга углеводородными цепями, находящимися в состоянии микроброуновского движения;

3) отталкивания, обусловленного сольватными оболочками. Этот вид отталкивания возникает между частицами, если на их поверхности адсорбируются молекулы растворителя, образуя сольватный слой толщиной в один-два молекулярных диаметра. Образующиеся сольватированные суспензии агрегативно устойчивы без специальных методов стабилизации.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость – это способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц по всему объему дисперсной фазы. Суспензии являются кинетически неустойчивыми системами. Частицы суспензий по сравнению с истинными и коллоидными растворами имеют довольно крупные размеры, которые под воздействием силы тяжести обладают способностью к седиментации, т.е. опускаются на дно или всплывают, в зависимости от относительной плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды. Используемая в настоящее время теория седиментации основана на уравнении Стокса, которая справедлива для одиночной частицы. Реальные скорости осаждения могут значительно отличаться от стоксовской скорости, особенно для густой полидисперсной суспензии. Это связано с тем, что частицы, движущиеся с разными скоростями и на небольшом расстоянии друг от друга, могут взаимодействовать между собой [1, 2, 3].

Вопросы повышения седиментационной устойчивости суспензии решаются в основном двумя путями:

- уменьшение размера частиц;
- обеспечение необходимой вязкости дисперсионной среды;
- получение мицеллярного раствора.

Размер частиц или дисперсность может выражаться либо определенной функцией их распределения, либо некоторым средним их размером. Различная диспергируемость частиц (кристаллов и агломератов) лекарственных порошков при одинаковых условиях измельчения определяется их структурой, механической прочностью и механизмом диспергирования в различных измельчителях. Одним из основных показателей, определяющих биологическое действие, является степень дисперсности суспензии (средний размер частиц и их распределение по размерам). Сформулированные в ГФ XII требования определяют размер, форму и поверхность. Одним из основных методов контроля дисперсности является приведенный в ГФ XII изд. – микроскопический. Однако для получения количественных результатов этот метод достаточно трудоемок и дорог. Возможности и информативность методов светорассеяния обсуждались во многих работах при исследовании суспензий клеток, эритроцитов крови, эмульсий кровезаменителей, и др. Среди спектральных методов, применяемых для определения дисперсности суспензий, существуют значительно более простые по математической обработке результатов, чем используемая модификация метода спектра мутности. Однако они требуют достаточно сложного оборудования для измерения малоуглового рассеяния, в то время как измерения для метода спектра мутности могут проводиться на обычном спектрофотометре. Изучение факторов, обеспечивающих устойчивость и точность дозирования суспензий, методом скрининга – длительный процесс.

Анализ нормативной документации, поступающих на государственный контроль, свидетельствует об отсутствии как единой методики оценки размера частиц, так и объективных критериев нормирования этих размеров. Известен метод определения точности дозирования суспензий, основанный на определении весовых отклонений отдельных доз суспензий по сухому остатку. Однако такое определение точности дозирования суспензий для детей, в которых

количество лекарственного вещества (ЛВ) составляет незначительный процент от количества вспомогательных веществ, входящих в состав суспензии, неприемлемо. В тех случаях, когда в суспензиях соотношение между ЛВ и вспомогательным веществом велико, целесообразно точность дозирования определять по количественному содержанию действующих веществ в дозе на прием.

Необходимую дисперсность веществ при изготовлении суспензий в заводском производстве достигают с использованием роторно-пульсационных аппаратов и быстроходных мешалок; размолом твердой фазы в жидкой среде на коллоидных мельницах, ультразвуковым диспергированием с использованием магнитно-стрикционных и электрострикционных излучателей. Кроме метода диспергирования, суспензии изготавливают и методом конденсации, основанным на реакциях химического взаимодействия.

Как следует из данных литературы, суспензии нуждаются в улучшении своих свойств, определяющих, в том числе их стабильность. Кроме технологических приемов, эта проблема решается введением в их состав вспомогательных веществ. Роли вспомогательных веществ в технологии суспензий посвящен ряд исследований, которые проводились А.И. Тенцовой, В.Д. Козьминым, В.А. Вайнштейн, И.Ф. Белоконь, И.Р. Сурковой, Т.Ф. Рудая и др. [3, 5].

Суспензии – агрегативно и кинетически не стабильные системы, требующие особого методического подхода. Для чего необходимо определить физико-химические свойства ЛВ, наиболее значимые: растворимость в горячей воде или орграстворителях, смачиваемость водой или растворами поверхностно-активных веществ (рисунок) [6, 7, 8].

На первом этапе разработки суспензий необходимо сформировать цель исследований на основании технического задания и анализа материала. На этом основании делается вывод о виде лекарственной формы и требованиях к ним: суспензия для наружного или внутреннего применения, дозировки препарата. При этом учитывается дозировка ЛВ, физико-химические свойства ЛВ: химические свойства и возможное взаимодействие с дисперсионной средой, растворимость в воде и органических растворителях, смачиваемость водой и растворами поверхностно-активных веществ (ПАВ), гидрофильно-липофильные свойства, механическая прочность.

Соответственно определив дизайн разрабатываемой суспензии, концентрации и физико-химические свойства ЛВ, выбирается соответствующий способ уменьшения дисперсности ЛВ: вещества, не растворимые ни в чем, измельчаются с подбором оптимальных режимов и оборудования; для ЛВ, ограниченно растворимых в воде и органических растворителях, подбирается соответствующий режим конденсации или в некоторых случаях химической реакции.

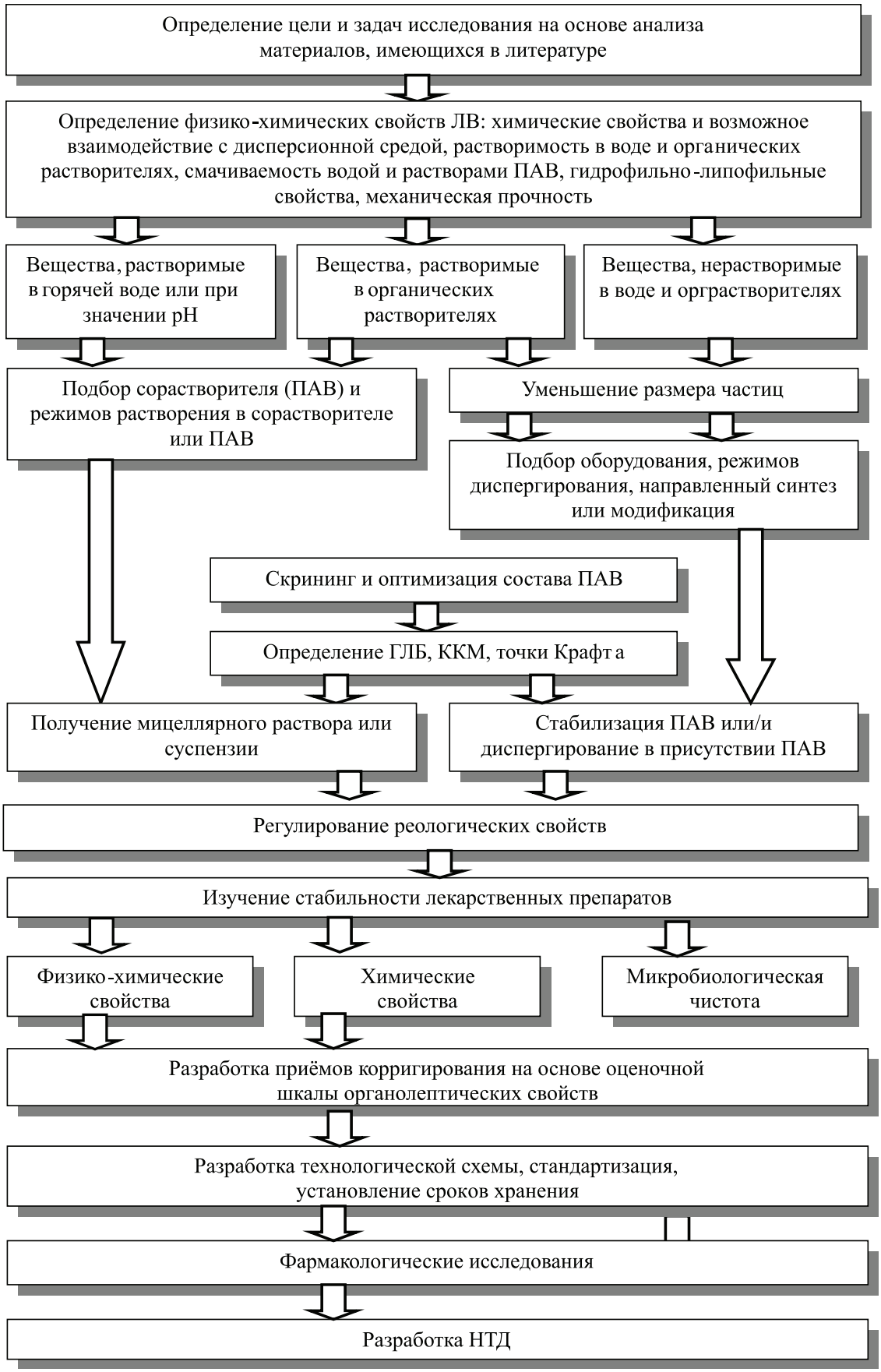
Соответственно вещества, растворимые в воде или органических растворителях, вводятся в мицеллярный раствор, используя данные по ПАВ – критическую концентрацию мицеллообразования и точку Крафта. Используя минимальное количество сорастворителя или раствора ПАВ с помощью оригинальных технологических приемов получить мицеллярный раствор или ультра дисперсную суспензию. Вещества нерастворимые диспергируются, наиболее эффективное диспергирование в присутствии ПАВ. При возможности для получения суспензий, можно подобрать режимы синтеза или проведение химической модификации ЛВ, с целью получения высокодисперсной субстанции, которую затем стабилизируют.

На следующем этапе проводится отбор ПАВ с учетом назначения суспензии. Из отобранных ПАВ готовятся образцы, каждый образец исследуется на кинетическую устойчивость, термостабильность, дисперсионный анализ фракционного состава. В дальнейшем наиболее стабильные образцы оптимизируют состав на основании реологических показателей и насыщенности поверхности раздела фаз. На основании полученных показателей оптимизируются концентрация и состав ПАВ, при необходимости реологические свойства корректируются добавлением соответствующих вспомогательных веществ.

В дальнейшем проводится доработка состава до нужных потребительских свойств: добавляются консерванты, стабилизаторы перекисного окисления, а также вкусо-ароматические добавки. Оптимизируется технологическая схема производства применительно к промышленным условиям с разработкой соответствующей нормативно-технической документации. Заключительным этапом является проведение фармакологических исследований разработанной лекарственной формы.

Выводы

На основании проведенного исследования разработана методологическая схема исследований по созданию фармацевтиче-



Методологическая схема разработки суспензий

ских суспензий. Методологическая схема учитывает ряд этапов, предусматривающих определение физико-химических свойств лекарственных веществ, в соответствии с которыми выбирается оптимальный вариант технологии. Затем проводится выбор и оптимизация поверхностно-активных и вспомогательных веществ, оптимизация реологических параметров, химическая стабилизация и коррекция органолептических свойств.

Список литературы

1. Абрамзон А.А. Поверхностно-активные вещества. – Л.: Химия, 1975. – 250 с.

2. Алексеев Г.И., Богадшев Н.Н. Изучение связи устойчивости эмульсии и размеров её частиц с количеством эмульгатора // Известия вузов. Сер. 2. – 1993. – №1 – С. 76–79.

3. Бондаренко А.И. К вопросу о степени дисперсности лекарственных веществ в фармацевтических суспензиях // Фармация. – 1982. – № 4. – С. 27–30.

4. Давыдова В.А. Изучение возможности солюбилизации некоторых гидрофобных веществ // Всероссийский съезд фармацевтов (4; 1981; Воронеж): Материалы… (Тез. Докл.) – Воронеж, 1981. – С. 275–276.

5. Седиментационная устойчивость суспензий некоторых противомикробных средств / Ю.А. Ершов, Н.В. Соколов, Н.Н. Старкова, А.И. Тенцова // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25, № 8. – С. 64–67.

6. Насыбулина Н.М. К вопросу доклинического изучения мелоксикама и его лекарственных форм в экспериментах на животных // Современные наукоемкие технологии. – М., 2010. – №2,– С. 16–20.

7. Насыбулина Н.М., Захматова Е.Ю., Зверев Р.Р. Растворимость липоевой кислоты и кинетика набухания полимера // Фармация. – 2005. – №4. – С. 35–36.

8. Насыбулина Н.М., Мустафин Р.А., Эль Али Ф.А. Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухания гелеобразователя // Фармация. – М., 2010. – № 5. – С. 29–31.

9. Пантюхин А.В., Петров А.Ю. Разработка и изучение стабильности фармацевтических эмульсий на примере эмульсии винилина // Вестник новых медицинских технологий (Тула). – 2005. – Т. 12, № 3–4. – С. 102.

10. Щукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. Коллоидная химия. – М.: Химия, 1992.

References

1. Abramzon A.A. *Poverchnostno – aktinye veschestna*. L: Chimiay, 1975. 250 p.

2. Alexeev G.I., Bogadschev N.N. *Izutschenie svayzi ustoujtschivosti emulsii i rasmerov eey tschastis s kolitschestvom emulgatora – Isvestiay vuzov*. Ser. 2. 1993. no. 1. pp. 76–79.

3. Bondarenko A.I. *K voprosu o stepeni dispersnosti lekarstvennjych vetschestv v farmacevtitscheskich suspenziajch – Farmaciaj*. 1982. no. 4. pp. 27–30.

4. Davydova V.A. *Izutschenie nozmozhnosti solubilizctii nekotorijch godrofibnljch betschestv // Vserossijskij s'ezd pharmacists* (4; 1981; Voronezh): Material... (Tez. Rep.). Voronezh, 1981. pp. 275–276.

5. *Sedimentacionnaaj ustotschivost suspenziij nekotorijch protivomikrobnijch sredstv* / Yuri Ershov, N.V. Sokolov, N.N. Starkova, A.I. Tencova – *Chemical pharmaceutical journal*. 1991. T. 25, no. 8. pp. 64–67.

6. Nasybulina N.M. *K voprosu doklinitscheskogo izutscheniaj melokxikama I ego lekarstvennyjch form v 'xperimente na zhivotnujch – Soremennuje naukojemkie techologii*. M., 2010. no. 2. pp. 16–20.

7. Nasybulina n.m., Zahmatova e.y., Zverev R.r. *Solubility of lipoic acid and kinetics of swelling polymer – Pharmacy* no. 4. 2005. pp. 35–36.

8. Nasybulina n.m., Mustafin r.a., Al Ali F.a. *Izutschenie rastvorimosti proizvodnujch benzotiazina I procissa geleobrazovaiaj – Pharmacy*, 2010. no. 5. pp. 29–31.

9. Pantjuhin A.V., Petrov A.Yu. *Razrabotka I izutschenei stabilnjsti pharmacevtitscheskch emulsiij na primere emulsii vanilina – Vestnik novujch medicinskich technologies* (Tula). 2005. Vol. 12. no. 3–4. pp. 102.

10. Schukin E.D., Peppers A.V., Amelina E.A. *Colloidnaj chimiaj*. M., Chimiaj, 1992.

Рецензенты:

Пеньевская Н.А., д.м.н., проф., зав.каф. фармацевтической химии с курсом биотехнологии ГБОУ «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Омск;

Голиков А.Г., д.х.н., доц., зав каф. фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.

УДК 616-071.6 + 616.248

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ МОНИТОРИРОВАНИЯ СВИСТЯЩИХ ХРИПОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Абросимов В.Н., Аронова Е.В., Глотов С.И.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России, Рязань, e-mail: elena_kolganova@inbox.ru

В данной статье рассматриваются известные способы записи, анализа и обнаружения свистящих хрипов, а также их роль в диагностике бронхиальной астмы. Приводится обзор различных видов стетоскопов, используемых для мониторирования дыхательных шумов, рассматриваются акустические характеристики свистящих хрипов, методы компьютеризированного анализа, дифференцировки свистящих хрипов от других дыхательных шумов. Предполагается, что свистящие хрипы с различными акустическими паттернами, имеют неодинаковое прогностическое значение. Как показывают многочисленные исследования, в которых выполнялось мониторирование дыхательных шумов и спирография у больных бронхиальной астмой, обнаружение свистящих хрипов во многих случаях является более чувствительным критерием бронхиальной обструкции, чем показатели функции внешнего дыхания. Метод мониторирования свистящих хрипов является неинвазивным и может использоваться в диагностике бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, мониторинг, свистящие хрипы, электронный стетоскоп

MODERN WAYS OF WHEEZE MONITORING IN ASTHMATICS

Abrosimov V.N., Aronova E.V., Glotov S.I.

Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Ryazan, e-mail: elena_kolganova@inbox.ru

In the given article different types of stethoscopes and ways of their use in clinical practice are surveyed. There are electronic stethoscopes, including the stethoscope with pocket personal computer, the stethoscope with radiotransmitter and radioreceiver, the contactless optical stethoscope. Medical scientists use different methods of wheeze monitoring. Some investigators record lung sounds during night and analise them in order to search wheezes. There are some scientific studies which are based on wheeze detection during bronchial provocation testing and exercise testing. Except this some medical scientists assess cough sounds. Comparing results of wheeze monitoring to lung function induces some investigators have concluded that wheeze monitoring is an effective addition to spirometric testing in diagnosis of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, electronic stethoscope, monitoring, wheezes

Своевременная диагностика бронхиальной астмы (БА) основывается на оценке жалоб на затрудненное дыхание, свистящее дыхание, одышку, удушье, кашель и выявлении свистящих хрипов [1, 5, 9, 11, 14, 16]. Свистящие хрипы – добавочные дыхательные шумы, относящиеся к «длительным», так как их продолжительность намного превышает продолжительность «недлительных» влажных хрипов [19]. Американский Торакальный Научный Комитет по пульмонологической номенклатуре определяет свистящее дыхание как постоянные звуки высокого уровня с преобладающей частотой от 400 Гц и достигая в ряде случаев 2 000 Гц. Длительность, в типичных случаях, составляет 80–100 мс [17, 19, 24, 25]. В зарубежной литературе встречаются два синонимичных термина: «Wheezing» – свистящее дыхание, – и «wheezes» – свистящие хрипы.

В последние годы важным является развитие и внедрение в практику современных технологий мониторирования дыхательных шумов у больных легочной патологией [1, 11, 15, 21, 22].

Одними из последних разработок в области приборов для мониторирования свистящих хрипов являются устройства фирмы «KarmelSonix». «Wheezometer» позволяет анализировать дыхательные шумы в течение 30 с отображением общей продолжительности эпизодов свистящих хрипов в %. С помощью «WHolter» осуществляется ночное либо суточное мониторирование свистящих хрипов, а «PulmoTrack» применяется для детекции хрипов во время выполнения бронхопровокационных, бронходилатационых тестов, а также тестов с физической нагрузкой [20, 29, 30].

Фирма «Stethographics» (США) около 10 лет назад создала «Стетоскоп на КПК» – электронный стетоскоп, подключенный к карманному персональному компьютеру (КПК) и позволяющий в режиме реального времени не только слушать дыхательные шумы, но и видеть их графическое изображение на экране. Новейшей вехой в истории развития метода аускультации является оптический стетоскоп, выпущенный «Stethographics» в 2007 г. Его применение предполагает отсутствие непосредственного контакта стетоскопа с поверхностью тела больного: при использовании низкосильного оптического лазера выслушивание дыхательных шумов и тонов сердца происходит дистанционно. Это делает данный вид стетоскопа удобным для применения в отделе-

ниях реанимации новорожденных и у больных, пострадавших от ожогов [27].

Появление свистящих хрипов в ночное время суток у лиц, страдающих БА, указывает на ухудшение контроля БА [11]. Особенно важное значение мониторирование свистящих хрипов приобретает в педиатрической практике, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, когда оценка дыхательной системы больного другими способами (спирография, анализ субъективных симптомов) может быть затруднена [21, 22, 28].

Ночное мониторирование свистящих хрипов у детей с БА изучалось L. Bentur et al. (2002) В ходе исследования у 8 из 12 детей были выявлены свистящие хрипы в течение сна, в то время как субъективных симптомов (одышки, удушья, кашля) в ночное время суток не отмечалось. В дневное время суток чаще всего у испытуемых свистящие хрипы не выслушивались. Повторное мониторирование на фоне проводимого лечения показало уменьшение частоты и выраженности свистящих хрипов. По мнению авторов, оценка динамики свистящих хрипов в ночные часы представляет собой неинвазивный и удобный в применении способ мониторинга тяжести и контроля БА [11].

Ряд исследований посвящен мониторированию свистящих хрипов во время бронхопровокационных тестов [12, 18]. Bohadana A.B. et al. (1995) осуществляли запись дыхательных шумов у 38 пациентов, выполнявших тест с ингаляцией карбахолина. Свистящие хрипы были обнаружены у 10 лиц с положительным результатом и у 1 с отрицательным результатом бронхопровокационного теста. Авторы отмечают, что мониторирование свистящих хрипов при ингаляции холиномиметиков в ряде случаев более показательно, чем оценка динамики показателей функции внешнего дыхания. Кроме того, при появлении свистящих хрипов во время медикаментозной бронхопровокации рекомендуется снижение последующей дозы холинолитика. Выявление свистящих хрипов до начала ингаляции считается признаком наличия гиперреактивности дыхательных путей, что может служить поводом к отстранению пациента от выполнения теста [12].

Sanchez I. et al. (1993) проводили сравнительное исследование эффективности методов спирографии и мониторирования свистящих хрипов у детей с БА при выполнении провокационного теста с метахолином. Авторами было установлено, что чувствительность мониторирования свистящих хрипов во время теста с метахолином составляет 68 %, а специфичность – 82 %. Исследователи пришли к выводу, что метод оценки динамики свистящих хрипов эффективен, но не может полностью заменить спирографию в диагностике бронхиальной гиперреактивности [23].

Мониторирование свистящих хрипов во время бронхопровокационного теста с гистамином, проведенное у 12 детей БА Beck et al. (1992), показало, что свистящие хрипы появились у большинства испытуемых до того, как ОФВ1 уменьшился на 20 % или более [10]. С другой стороны, Spence et al. не было зафиксировано свистящих хрипов у 3 из 8 детей с БА, даже когда снижение $ОФВ_1$ после ингаляции метахолина составляло свыше 44 % [26].

Ведущий специалист в области электронной оценки дыхательных шумов Pasterkamp H. подчеркивает, что будущее за внедрением новых технологий компьютеризированного анализа свистящих хрипов. В его работе «Respiratory sounds» (1997) представлен полный обзор механизмов образования различных дыхательных шумов, их акустических характеристик, способов регистрации, клинического значения. Согласно Pasterkamp et al., свистящие хрипы могут появляться у большинства здоровых лиц на форсированном выдохе, однако такие хрипы неспецифичны и не могут использоваться для клинической диагностики БА. Небольшое количество дискретных частотных компонентов свистящих хрипов на форсированном выдохе у здоровых взрослых позволяет предположить, что источник этих хрипов – крупные дыхательные пути. Непроизвольные свистящие хрипы на вдохе, часто встречающиеся у больных БА, отсутствуют у здоровых лиц даже во время форсированного вдоха. Предполагается, что играет роль местное ограничение воздушного потока во время вдоха, но это не доказано [19].

Свистящие хрипы могут различаться по своим физическим характеристикам. Например, свистящие хрипы во время произвольного или индуцированного бронхоспазма у пациентов с обструктивной легочной патологией не всегда идентичны таковым на форсированном выдохе у здоровых лиц. Широкий диапазон звуковых паттернов описан у детей, у которых были зафиксированы свистящие хрипы во время бронхопровокационного теста [20]. У части детей свистящие хрипы более похож на басовые сухие хрипы или храп, чем на типичные свистящие хрипы взрослых пациентов с астмой. Возможно, этот тип хрипов указывает на другой источник звука, например, секрет в крупных дыхательных путях. Предполагается неодинаковое прогностическое значение различных звуковых

паттернов: выдвинута гипотеза, что дети, у которых выслушиваются гудящие хрипы, скорее, чем при типичных свистящих хрипах, могут иметь более низкий риск манифестации астмы в будущем [19].

В последнее время отечественными авторами также исследуются методы оценки дыхательных шумов и, в частности, свистящих хрипов. Академиком Чучалиным А.Г. в 1998 г. была подготовлена и издана мультимедийная обучающая система «Аускультация легких», в которой представлена как теоретическая информация о существующих дыхательных шумах, так и широкий спектр аудиоматериалов [8].

Исследование возможностей бронхографии, основанной на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов, в диагностике БА у детей было проведено Н.А. Геппе и соавт. (2002). Обследовав 76 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, авторы установили, что акустические характеристики дыхательных шумов коррелируют с показателями спирографии. После ингаляции бронхолитического препарата на бронхофонографии отмечалось уменьшение хрипов и интенсивности дыхательных шумов. Отмечено, что метод удобен для применения у детей младшей возрастной группы (от первого месяца жизни) [3].

Эффективность бронхофонографии в диагностике обструктивных нарушений изучалась Науменко Ж.К. и соавт. (2006). По мнению исследователей, бронхофонография позволяет диагностировать обструктивные нарушения легочной вентиляции. Во взрослой пульмонологической практике подобная методика необходима для тяжелых больных, которые не способны выполнять форсированные дыхательные маневры [6].

Гусейновым А.А. (2010) была проведена бронхофонография 405 лицам, в том числе 94 больным БА. В ходе исследования автором были сформированы критерии дифференциальной диагностики БА, хронической обструктивной болезни легких и рестриктивных заболеваний легких [5].

Помимо компьютеризированного анализа дыхательных шумов, исследуются возможности оценки акустических характеристик кашлевых толчков – спектральная туссофонография. В работе Семенковой Г.Г., Стасюк О.Н. (2010) была выявлена статистически значимая зависимость показателей ФВД и туссофонографии: по мере уменьшения ОФВ$_1$ и ОФВ$_1$/ФЖЕЛ отмечается увеличение общей продолжительности кашля и форсированного выдоха, а также перераспределение энергии частотного спектра со смещением пика максимальной энергии в зону высоких частот, что можно использовать для оценки динамики воспалительного процесса и прогнозирования течения заболевания [7].

Для мониторирования дыхательных шумов применяются системы, включающие электронный стетоскоп. С его помощью осуществляется регистрация звуков, преобразование акустического сигнала в электрический с последующим электронным усилением [2, 4]. Результаты отображаются в виде спектрограммы (сонограммы) – графического изображения спектрально-временной характеристики звука [24, 25].

С целью объективизации метода аускультации специалисты Европейского респираторного общества издали методическое пособие «Компьютеризированный анализ легочных звуков» (Computerized Respiratory Sound Analysis (CORSA), в котором изложены принципы стандартизированного анализа дыхательных шумов. Его основами являются спектральный анализ Фурье и амплитудно-частотное фильтрование сигнала. Свистящие хрипы характеризуются как пики в спектре Фурье и как визуально определяемая гармоническая компонента на спектрограмме [5, 13, 24, 25].

На кафедре терапии факультета последипломного образования Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова разрабатывается и внедряется в практику метод мониторинга дыхательных шумов в режиме реального времени, включая исследование при физической нагрузке. Устройство для мониторирования включает электронный стетоскоп, датчик которого устанавливается на грудную клетку пациента, и систему передачи-приема дыхательных шумов на персональный компьютер. Метод делает возможным обследование спортсменов во время выполнения стандартных тренировочных нагрузок. При обследовании 18 человек с предполагаемым и установленным диагнозом БА было зарегистрировано появление свистящих хрипов при физической нагрузке у 6 человек, причем у 3 динамика аускультативной картины соответствовала снижению ОФВ$_1$ более чем на 15 % [1].

Таким образом, мониторирование свистящих хрипов является перспективным направлением медицины внутренних болезней, пульмонологии, спортивной медицины и требует дальнейших исследований в этой области. Раннее выявление свистящих хрипов у больных БА позволит своевременно скорректировать противоастматическую терапию и, как следствие, способствует уменьшению выраженности симптомов, улучшению функции легких, качества жизни, прогноза, профилактике осложнений.

Список литературы

1. Применение мониторирования дыхательных шумов в режиме реального времени с целью диагностики астмы физического усилия / В.Н. Абросимов, С.И. Глотов, Е.В. Колганова, В.И. Кузнецов // Медико-биологическое обеспечение спорта высших достижений. – Казань, 2011. – С. 39–40.

2. Абросимов В.Н. Электронная аускультация / В.Н. Абросимов, С.И. Глотов, В.Г. Подолян // Одышка и ассоциированные синдромы: межрегиональный сборник научных трудов. Вып. 3; под ред. проф. В.Н. Абросимова. – Рязань, 2009. – С. 121–127.

3. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе, В.С. Малышев, М.Н. Лисицын, Н.А. Селиверстова, Т.А. Поденова // Пульмонология. – 2002. – Вып.5. – С. 33–39.

4. Глотов С.И. Интерфейс для мониторинга нормальных и патологических звуков легких / С.И. Глотов, В.Н. Абросимов, В.И. Кузнецов // Одышка и ассоциированные синдромы. Вып. 3; под ред. проф. В.Н. Абросимова. – Рязань, 2009. – С. 152–159.

5. Гусейнов А.А. Акустические характеристики дыхания у больных легочными заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Махачкала, 2010. – 39 с.

6. Новые функциональные методы исследования: импульсная осциллометрия и бронхофонография / Ж.К. Науменко, Г.В. Неклюдова, С.Ю. Чикина, А.В. Черняк // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 2. – С. 14–17.

7. Семенкова Г.Г. Спектральная туссофонография – метод исследования кашля у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.Г. Семенкова, О.Н. Стасюк // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.XV, №2. – С. 204–205.

8. Чучалин А.Г. Аускультация легких. Мультимедийная интерактивная обучающая система. – М., 1998.

9. Baumann U.A. Relations between clinical signs and lung function in bronchial asthma: how is acute bronchial obstruction reflected in dyspnoea and wheezing? / U.A. Baumann, E. Haerdi, R. Keller // Respiration. – 1986. – Vol. 50. – P. 294–300.

10. Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis / R. Beck, U. Dickson, M.D. Montgomery, I. Mitchell // Chest. – 1992. – Vol.102. – P. 759–763.

11. Bentur L. Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy / L. Bentur, R. Beck, C. Irving // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol.V150. – P. 968–975

12. Potential for lung sound monitoring during bronchial provocation testing. / A. Bohadana, R. Peslin, H. Uflholtz, G. Pauli // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 955–961.

13. Earis J.E. Current methods used for computerized respiratory sound analysis / J.E. Earis, B.M.G. Cheetham //Eur Respir Rev. – 2000. – Vol. 10, №7. – P. 586–590.

14. Holgate S.T. The pathogenesis and significance of bronchial hyperrreponsiveness in airway disease / S.T. Holgate, R. Beasley, O.P. Twentyman // Clin Sci. – 1987. – Vol. 73. – P. 562–572.

15. All night on line monitoring of wheezing: comparison with monitoring of airway resistance in nocturnal asthma / C. Lenclud, G. Cuttitta, A. Visconti, A. Muylem, V. Bellia, J.C. Yernault // Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1986. – Vol. 22. – P. 191–199.

16. Mortagy A.K. Respiratory symptoms and bronchial reactivity identification of a syndrome and its relation to asthma / A.K. Mortagy, J.B.L. Howell, W.E. Waters // BMJ. – 1986. – Vol. 293. – P. 525–528.

17. Murphy R.L. Auscultation of the lung: past lessons, future possibilities // Thorax. – 1981. – Vol. 36. – P. 99–107.

18. Nicod L. Specificity and safety of bronchial provocation tests with a purified extract of Dermatophagoides pteronyssinus / L. Nicod, A. Pecoud, P. Leuenberger // Prog. Respir. Res. – 1985. – Vol. 19. – P. 266–270.

19. Pasterkamp H. Respiratory sounds: advances beyond the stethoscope / H. Pasterkamp, S. Kraman, G. Wodicka // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156. – P. 974–987.

20. PulmoTrack: an innovative new system for wheeze identification and quantification. User manual [электронный ресурс]. – URL: http://www.karmelsonix.com.

21. Characteristics of wheeze during histamine-induced airways obstruction in children with asthma / S. Rietveld, E.H. Dooijes, L.H. Rijssenbeck-Nouwens, F. Smit, P.J. Prins, A.M. Kolk, W.A. Everaerd // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 143–148.

22. Acoustic vs. spirometric assessment of bronchial responsiveness to methacholine in children / I. Sanchez, A. Avital, I. Wong, A. Tal and H. Pasterkamp // Pediatr. Pulmonol. – 1993. – Vol. 15. – P. 28–35.

23. Lung sounds during allergen-induced asthmatic responses in patients with asthma / H.J. Schreur, Z. Diamant, J. Vanderschoot, A.H. Zwinderman, J.H. Dijkman, P.J. Sterk // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P. 1474–1480.

24. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds / A.R.A. Sovijärvi, L.P. Malmberg, G. Charbonneau, J. Vanderschoot, F. Dalmasso, C. Sacco, M.Rossi, J.E. Earis // Eur. Respir. Rev. – 2000. – Vol. 10, №77. – P. 591–596.

25. Definition of terms for applications of respiratory sounds / A.R.A. Sovijärvi, F. Dalmasso, J. Vanderschoot, L.P. Malmberg, G. Righini, S.A.T. Stoneman // Eur. Respir. Rev. – 2000. – Vol. 10, №77. – P. 597–610.

26. The relationship between wheezing and lung mechanics during methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects / D.P. Spence, D.R. Graham, G. Jamieson, B.M. Cheetham, P.M. Calverley, J.E. Earis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 290–294.

27. Stethographics developing optical stethoscope. Press releases [электронный ресурс]. – URL: http://stethographics.com.

28. Tinkelman D.G. Utilizing lung sounds analysis for the evaluation of acute asthma in small children / D.G. Tinkelman, C. Lutz, B. Conner // Ann. Allergy. – 1991. – Vol. 67. – P. 339–344.

29. Wheezometer: state-of-the-art wheeze measuring device. Operator manual [электронный ресурс]. – URL: http://www.karmelsonix.com.

30. Wholter: 24-Hour symptoms recorder in a patient's own environment. Brochure [электронный ресурс]. – URL: http://www.karmelsonix.com.

References

1. Abrosimov V.N. *Primenenie monitorirovanija dykhatel'nykh shumov v rezhime real'nogo vremeni s cel'ju diagnostiki astmy fizicheskogo usilija* / Abrosimov V.N., Glotov S. I., Kolganova E.V., Kuznecov V.I. – *Mediko-biologicheskoe obespechenie sporta vysshikh dostizhenijj*. Kazan'. 2011. pp. 39–40.

2. Abrosimov V.N. *Ehlektronnaja auskul'tacija* / Abrosimov V.N., Glotov S.I., Podoljan V.G. – *Odyshka i associirovannye sindromy. Mezhregional'nyjj sbornik nauchnykh trudov*. Vypusk 3. – pod red. prof. Abrosimova V.N. Rjazan', 2009. pp. 121–127.

3. Geppe N.A. *Bronkhofonografija v kompleksnojj diagnostike bronkhial'nojj astmy u detejj* / Geppe N.A., Malyshev B.C., Lisicyn M.N., Seliverstova N.A., Podenova T.A. – *Pul'monologija*. 2002. Vyp.5. pp. 33–39.

4. Glotov S.I. *Interfejjs dlja monitoringa normal'nykh i patologicheskikh zvukov legkikh* / Glotov S.I., Abrosimov V.N., Kuznecov V.I. – *Odyshka i associirovannye sindromy*. Vypusk 3. – pod red. prof. Abrosimova V.N. Rjazan', 2009. pp. 152–159.

5. Gusejjnov A.A. *Akusticheskie kharakteristiki dykhanija u bol'nykh legochnymi zabolevanijami*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. Makhachkala, 2010. 39 p.

6. Naumenko Zh.K. *Novye funkcional'nye metody issledovanija: impul'snaja oscillometrija i bronkhofonografija* /

Naumenko Zh.K., Nekljudova G.V., Chikina S.Ju., Chernjak A.V. – *Atmosfera. Pul'monologija i allergologija*. 2007. no. 2. pp. 14–17.

7. Semenkova G.G. *Spektral'naja tussofonografija – metod issledovanija kashlja u bol'nykh khroncheskojj obstruktivnojj bolezn'ju legkikh* / Semenkova G.G., Stasjuk O.N. – *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologijj*. 2008. tom XV. no. 2. pp. 204–205.

8. Chuchalin A.G. *Auskul'tacija legkikh. Mul'timedijjnaja interaktivnaja obuchajushhaja sistema*. M., 1998.

9. Baumann U.A. *Relations between clinical signs and lung function in bronchial asthma: how is acute bronchial obstruction reflected in dyspnoea and wheezing*? / Baumann U.A., Haerdi E., Keller R. – *Respiration*. 1986. Vol. 50. pp. 294–300.

10. Beck R. Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis. / Beck R., Dickson U., Montgomery M.D., Mitchell I. – Chest. 1992. Vol. 102. pp. 759–763

11. Bentur L. *Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy* / Bentur L., Beck R., Irving C. – *Am J Respir Crit Care Med.* 2002. Vol. V150: 968–975

12. Bohadana A. *Potential for lung sound monitoring during bronchial provocation testing* / Bohadana A., Peslin R., Uflholtz H., Pauli G. – *Thorax*. 1995. Vol. 50. pp. 955–961.

13. Earis J.E. *Current methods used for computerized respiratory sound analysis* / Earis J.E., Cheetham B.M.G. – *Eur Respir Rev*. 2000. Vol. 10. no. 7. pp. 586–590.

14. Holgate S.T. *The pathogenesis and significance of bronchial hyperrreponsiveness in airway disease* / Holgate S.T., Beasley R., Twentyman O.P. – *Clin Sci*. 1987. Vol. 73. pp. 562–572.

15. Lenclud C. *All night on line monitoring of wheezing: comparison with monitoring of airway resistance in nocturnal asthma* / Lenclud, C., Cuttitta G., Visconti A., Muylem A., Bellia V., Yernault J. C. – *Bull. Eur. Physiopathol. Respir*. 1986. Vol. 22. pp. 191–199.

16. Mortagy A.K. *Respiratory symptoms and bronchial reactivity identification of a syndrome and its relation to asthma* / Mortagy A.K., Howell J.B.L., Waters W.E. – *BMJ*. 1986. Vol. 293. pp. 525–528.

17. Murphy R.L. *Auscultation of the lung: past lessons, future possibilities – Thorax*. 1981. Vol. 36. pp. 99–107.

18. Nicod L. *Specificity and safety of bronchial provocation tests with a purified extract of Dermatophagoides pteronyssinus* / Nicod L, Pecoud A, Leuenberger P. – *Prog. Respir. Res*. 1985. Vol. 19. pp. 266–270.

19. Pasterkamp H. *Respiratory sounds: advances beyond the stethoscope* / Pasterkamp H., Kraman S., Wodicka G. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. Vol. 156. pp. 974–987.

20. *PulmoTrack: an innovative new system for wheeze identification and quantification. User manual* [ehlektronnyjj resurs]. URL: http://www.karmelsonix.com.

21. Rietveld S. *Characteristics of wheeze during histamine-induced airways obstruction in children with asthma* / Rietveld S., Dooijes E.H., Rijssenbeck-Nouwens L.H., Smit F., Prins P.J., Kolk A.M., Everaerd W.A. – *Thorax*. 1995. Vol. 50. pp. 143–148.

22. Sanchez I. *Acoustic vs. spirometric assessment of bronchial responsiveness to methacholine in children* / Sanchez I., A. Avital, I. Wong, A. Tal, and H. Pasterkamp – *Pediatr. Pulmonol*. 1993. Vol. 15. pp. 28–35.

23. Schreur H. J. *Lung sounds during allergen-induced asthmatic responses in patients with asthma* / Schreur H.J., Diamant Z., Vanderschoot J., Zwinderman A.H., Dijkman J.H., Sterk P.J. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996. Vol. 153. pp. 1474–1480.

24. Sovijärvi A.R.A. *Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds* / Sovijärvi A.R.A., Malmberg L.P., Charbonneau G., Vanderschoot J., Dalmasso F., Sacco C., Rossi M., Earis J.E. – *Eur. Respir. Rev*. 2000. Vol. 10. no. 77. pp. 591–596.

25. Sovijärvi A.R.A. *Definition of terms for applications of respiratory sounds* / Sovijärvi A.R.A., Dalmasso F., Vanderschoot J., Malmberg L.P., Righini G., Stoneman S.A.T. – *Eur. Respir. Rev*. – 2000. Vol. 10. no. 77. pp. 597–610/

26. Spence D.P. *The relationship between wheezing and lung mechanics during methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects* / Spence D.P., Graham D.R., Jamieson G., Cheetham B.M., Calverley P.M., Earis J.E. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996. Vol. 154. pp. 290–294.

27. *Stethographics developing optical stethoscope. Press releases* [ehlektronnyjj resurs]. URL: http://stethographics.com.

28. *Tinkelman D. G. Utilizing lung sounds analysis for the evaluation of acute asthma in small children* / Tinkelman D.G., Lutz C., Conner B. – *Ann. Allergy*. 1991. Vol. 67. pp. 339–344.

29. *Wheezometer: state-of-the-art wheeze measuring device. Operator manual* [ehlektronnyjj resurs]. URL: http://www.karmelsonix.com.

30. *Wholter: 24-Hour symptoms recorder in a patient's own environment. Brochure* [ehlektronnyjj resurs]. URL: http://www.karmelsonix.com.

Рецензенты:

Бутов М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, г. Рязань;

Добин В.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 29.02.2012.

УДК 612.017.1:616.71-003.93

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПОГРУЖНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

[1]Бердюгин К.А., [1]Чертков А.К., [1]Штадлер Д.И., [2]Климов М.Е., [2]Бердюгина О.В., [1]Бетц А.Е., [1]Гусев Д.А., [1]Новицкая Е.В.

[1]ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург, e-mail: berolga73@rambler.ru;

[2]ФБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Транспедикулярная фиксация позвоночника погружными конструкциями – самый современный метод оперативного лечения повреждений и заболеваний позвоночника. Несмотря на широкое распространение и кажущуюся простоту и доступность методик транспедикулярной фиксации, данные операции имеют значительное число осложнений и ошибок. К ним относятся мальпозиции транспедикулярных винтов, переломы элементов конструкций, глубокие и поверхностные нагноения, потеря коррекции деформации до исходного дооперационного уровня. Тем не менее в научной литературе в основном встречаются сведения об успехах применения транспедикулярных конструкций. Нами проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, позволяющий по-новому взглянуть на поставленную проблему, определить структуру основных ошибок и осложнений транспедикулярной фиксации и на основе полученных данных проводить их до- и послеоперационную профилактику.

Ключевые слова: перелом позвоночника, транспедикулярная фиксация, осложнения, ошибки

MISTAKES AND COMPLICATIONS OF TRANSPEDICULAR FIXATION OF SPINE

[1]Berdyugin K.A., [1]Chertkov A.K., [1]Stadler D.I., [2]Klimov M.E., [2]Berdyugina O.V., [1]Bets A.E., [1]Gusev D.A., [1]Novitskaya E.V.

[1]Ural state medical academy, Yekaterinburg, e-mail: berolga73@rambler.ru;

[2]Ural scietyphic-research institute of physiopulmonology, Yekaterinburg

Transpedicular fixation of spine is the most modern method of operation treatment of fractures and diseases of spine. Out look of wide spreading and seeming simplicity of transpedicular fixation, thus operation has a great number of complications and unsatisfactory results. This complications and unsatisfactory results is: malposition of transpedicular screws, fractures of construction, superficial and deep inflammation, lost of deformity correction for preoperational level. Never the less, in scientific literature, in principial, we see information about satisfactory results of using transpedicular construction. We conduct the review of contemporary native and foreign literature, witch allows the new view to this problem, determine structure of complications and unsatisfactory results of transpedicular fixation, and on that base conduct pre- and postoperation prophylacsy. Keywords: fracture of spine, transpedicular fixation, complications, mistakes

Keywords: fracture of spine, transpedicular fixation, complications, mistakes

За последнее десятилетие произошло теоретическое обоснование и внедрение в практику работы лечебных учреждений погружных транспедикулярных конструкций. В начале разработки данного метода имелся весьма ограниченный набор конструкций и инструментария для их установки. В настоящее время их насчитываются десятки: «Diapazon» – Stryker Implants; «CD», «Tenor», «Colorado» – Sofamor-Danek Inc.; «Isola system» – Acromed Inc.; «Socon spinal system» – Aesculap; «USS system» – Mathys Medical LTD; фиксатор «Медбиотех» – БелНИИТО; фиксатор «Синтез» – РосНИИТО им. Р.Р. Вредена; «Орфо» – Екатеринбург, «Bilstab-CHM» – Польша, «VSP», «Omega 21» (Biomet), «Gorisont», «TSRH», «Конмет», «Steffe» и многие другие. Клиническое применение погружных транспедикулярных конструкций было широко освещено в публикациях (Усиков В.Д. с соавт., 1995–2006; Alvine G.F. et al., 2004). Общепризнанными достоинствами ТПФ являлись малая травматичность вмешательства, возможность максимально полной интраоперационной коррекции деформации, закрытая декомпрессия позвоночного канала, стабильная фиксация, ранняя активизация пациента, создание благоприятных условий для формирования сращения позвонка или костного блока.

Было доказано отсутствие отрицательного влияния транспедикулярного фиксатора на развитие стабилизированного позвоночного двигательного сегмента в растущем организме (Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., 2006). Это позволяло применять комбинированные конструкции с нижними транспедикулярными и верхними крюковыми опорами даже у детей от 3 до 5 лет. Важной являлась возможность применения в транспедикулярной конструкции моно- и полиаксиальных винтов, которые могли быть и канюлированными.

Изложенные в перечисленных публикациях данные свидетельствуют о высокой эффективности ТПФ по сравнению с ранее применявшимися устройствами для погружной фиксации позвоночника (Shoho Y., McAfee P.C., Cunnigham B.W., 1994). При этом остеосинтез позвоночника был возможен в различной последовательности: так авторы проводили оперативный прием погружной конструкцией как первым этапом, предваряя, передний спондилодез, так и вторым этапом, уже после спондилодеза. Этими же авторами доказано, что при значительных посттравматических деформациях позвоночника при использовании первым этапом остеосинтеза аппаратом внешней фиксации применение вторым этапом моносегментарного транспедикулярного остеосинтеза не менее эффективно, чем применение полисегментарного транспедикулярного остеосинтеза.

Интересным аспектом оперативного приема при проведении ТПФ является возможность фиксации сломанного позвонка винтом. Так, Каримбаев Б.М. (2009) считал, что введение винта в сломанный позвонок осуществляло его вправление при фиксации стержней конструкции, чем достигалось устранение стеноза позвоночного канала и блока субарахноидальных пространств. Это позволяло избегнуть проведения декомпрессивной ламинэктомии.

Совершенствование технологии доступа для установки ТПФ привело к созданию малотравматичных способов установки конструкции, исключающих скелетирование мышц. Жупанов А.С. с соавт. (2009) для снижения травматичности оперативного приема предлагали установку транспедикулярных винтов через небольшие симметричные разрезы. При этом в период от одного года до двух лет после проведения операции потери достигнутой коррекции не превысили 5°, и не было ни одного случая перехода от малоинвазивного вмешательства к традиционному.

Однако существует ряд серьезных проблем, связанных с техникой оперативного приема, развитием интра- и экстраоперационных осложнений транспедикулярной фиксации.

Все осложнения, связанные с транспедикулярной фиксацией позвоночника погружными конструкциями следует схематично разделить на несколько групп (Николаев Н.Н., 2002; Усиков В.В., Усиков В.Д., 2006; Бублик Л.А. с соавт., 2007; Esses S.I., Sachs B.L., Dreyzin V., 1993; Schwab F.J., Nazarian D.G., Mahnmud F. et al., 1995; Davne S.H., 1999):

Тактические ошибки

Недооценка плотности фиксируемого (-ых) позвонка (-ов).

Недоучет индивидуальных особенностей позвонка, угла наклона ножки позвонка.

Технические ошибки

1. Использование винтов, не соответствующих максимальному поперечному размеру ножек дужек позвонка.
2. Постановка винта в сломанную ножку.
3. Многократное формирование канала для винта.
4. Выхождение винта за пределы позвонка:
   - постановка винтов вне ножки дужек позвонков;
   - перфорация винтом верхней/нижней кортикальной пластинки;
   - перфорация винтом передней грани позвонка;
   - перфорация винтом медиальной стенки ножки позвонка;
5. Недостаточная адаптация продольных штанг к пазам головок винтов и задней поверхности дужек позвонков.
6. Дефекты ушивания и дренирования послеоперационной раны.

Ошибки, связанные с недостатками металлоконструкций

Дефекты металла.

Недостаточная толщина штанг.

Чрезмерно сложная конструкция гаек и запирающего устройства.

Осложнения послеоперационного периода

1. Воспалительные процессы в мягких тканях (свищ, абсцесс, флегмона).
2. Остеомиелит позвонков.
3. Менингиты, миелиты.

Ошибки, совершаемые пациентом

Несоблюдение ортопедического режима.

Отдельной проблемой становятся переломы металлоконструкций, потеря интраоперационной коррекции деформации.

Осложнения можно разделить на ранние и поздние (Валеев И.Е., 2006).

Инфекционные осложнения могут сопутствовать проведению любого оперативного приема. Не является исключением в этом и ТПФ. Так, по данным Валеева Е.К. и Валеева И.Е. (2005), нагноения встречались в 13 % случаев.

По данным А.А. Каримова с соавт. (2009), ведущим предрасполагающим фактором в возникновении поздних воспалительных осложнений являлись неадекватная стабилизация позвоночника и качественные характеристики используемых металлоконструкций.

Статистика мальпозиций резьбовых винтов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Проведение винтов мимо анатомических ориентиров (мальпозиция)

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Количество осложнений	Процент осложнений
Wu S.S. et al.	1990	32 винта	1	3
Jerosch J. et al.	1992	30	3	10
Davne S.H., Myers D.L.	1992	486	–	13,7
Sim E.	1993	45	5 – мимо ножки, 13 – в канал	45
Валеев Е.К. и Валеев И.Е.	2005	69	18	26
Зуев И.В. с соавт.	2010	90	3	3,3

Активно создавались и использовались системы компьютерной навигации для предотвращения мальпозиции резьбовых винтов (Мазуренко А.Н. с соавт., 2010), а проблема удаления фрагментов винтов казалась настолько актуальной, что для ее решения постоянно изобретались новые и модифицировались уже известные инструменты (Weng X. et al., 2007).

Некоторыми авторами (Николаев Н.Н., 2002) предлагались манипуляции, направленные на профилактику проведения винтов мимо анатомических ориентиров – формирование канала для винта тупым инструментом и до проведения ламинэктомии.

Переломы металлоконструкций – одна из наиболее часто встречающихся проблем (табл. 2).

Таблица 2

Переломы стержней и винтов, погружных транспедикулярных конструкций

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Количество осложнений	Процент осложнений
Афаунов А.А. с соавт.	2005	107	3	2,8
Валеев Е.К. и Валеев И.Е.	2005	69	8	11
Миронов С.П. с соавт.	2005	60	9 (у 1 – удаление фиксатора)	15
Костив Е.П., Костив Р.Е.	2006	16	3	18
Маклаков В.А., Устюжанцева Н.Е.	2006	18	2	11
Афаунов А.А. с соавт.	2008	48	2	4
Баймагамбетов Ш.А.	2008	32	3	9
Афаунов А.А. с соавт.	2010	59	1	1,7

Неврологические осложнения после проведения транспедикулярных винтов составляют от 1,1 до 21% (Валеев Е.К. и Валеев И.Е., 2005; Davne S.H., Myers D.L., 1992. А.А. Каримов с соавт. (2009) исследовал результаты лечения 8 пациентов с ятрогенным повреждением спинного мозга и его корешков. Миелопатический синдром отмечался у 2 больных, корешковая симптоматика – у 3. При этом 5 пациентам было проведено вмешательство, направленное на перепроведение винтов, 2 – удаление конструкций, 1 – пластика твердой мозговой оболочки без удаления винта.

Дестабилизация транспедикулярной конструкции за счет резорбции вокруг резьбовых винтов колеблется от 1,7 до 9% (Афаунов А.А. с соавт., 2005; Валеев Е.К. и Валеев И.Е., 2005). Потеря коррекции деформации после транспедикулярного остеосинтеза позвоночника отмечалась целым рядом авторов (табл. 3).

Так, Wang X.-Y. et al. (2008) описывал рецидивы кифоза после проведения задней короткосегментной ТПФ по поводу переломов грудных и поясничных позвонков. Есин И.В. с соавт. (2009) отмечал вторичную дислокацию в поврежденном сегменте у 5,8% пациентов (12 из 206) с ТПФ.

Баймагамбетов Ш.А. (2008) отмечал, что наименьшая потеря коррекции деформации возникала при стабильных и неполных переломах, а наибольшая – при нестабильных и полных.

В.Д. Усиковым с соавт. (2002) была проведена работа по изучению ошибок остеосинтеза позвоночника транспедикулярными фиксаторами. По мнению авторов, следовало выделить тактические и технические погрешности, приводящие к развитию осложнений. К тактическим ошибкам авторы относили недооценку костной плотности позвонков, отказ от переднего спондилодеза при нестабильном характере перелома

позвоночника. Неправильная оценка характера повреждения, сопровождающаяся использованием меньшего, чем нужно количества винтов и неправильный выбор уровней фиксации приводили к перенапряжению ТПФ, следовательно, к прорезыванию винтов в кости, их вырыванию или перелому конструкции. Остеопороз позвоночника, как системный, так и посттравматический (иммобилизационный) приводил к прорезыванию и миграции винтов. К техническим ошибкам относили использование винтов с погружной частью, не соответствующей минимальному поперечному размеру ножек дуг позвонков; выстояние концов винтов за пределы передней кортикальной пластинки тела позвонка; недостаточно плотное прилегание головок винтов и фиксирующих штанг к задней поверхности дуг позвонков; недостаточное закручивание гаек головок винтов при фиксации штанг; использование разнородных сплавов в конструкциях. Авторы пришли к этим выводам, проанализировав опыт хирургического лечения 147 пациентов с травмой позвоночника.

Таблица 3

Потеря коррекции деформации или остаточная деформация

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Величина (в°) в среднем
Афаунов А.А. с соавт.	2005	15 (из 107)	2 – 15°
Костив Е.П., Костив Р.Е.	2006	16	11 больных – 68,75 %
Афаунов А.А. с соавт.	2008	48	2–4°, у 12 % больных
Афаунов А.А. с соавт.	2008	24	до 7°
Назаров С.В., Серков С.А.	2008	6 (из 94)	6,4°
Рерих В.В., Рахматилаев Ш.Н.	2008	–	9,8 ± 5,1°
Худяев А.Т. с соавт.	2008	20	14°
Худяев А.Т. с соавт.	2009	400	8°
Ахроров Ш.К., Аскаров А.А.	2010	82	2–13°

Следует указать и на целый ряд обстоятельств, в значительной степени ограничивавших использование транспедикулярных систем (Гайдар Б.В. с соавт., 2004). Во-первых, в связи с высоким риском осложнений данный метод должен использоваться только хирургами, прошедшими специальную подготовку и получившими сертификат на право применения подобных систем. Во-вторых, для успешного проведения хирургических вмешательств необходимо иметь ЭОП для интраоперационной визуализации структур позвоночника. В-третьих, применение систем транспедикулярной фиксации весьма осложняется у пострадавших с локализацией повреждений выше позвонка Th8 по причине особенностей анатомического строения дуг позвонков.

Кроме того, для достижения положительного результата необходимо учитывать стабильность травмированного позвоночника в условиях ТПФ по отношению к компрессирующим и сгибательным нагрузкам (Афаунов А.А. с соавт., 2003, 2005).

И.В. Зуев с соавт. (2009) при сравнении динамических и транспедикулярных фиксаторов отмечали значительную (до 22,6 %) частоту развития при применении ТПФ артроза межпозвонковых суставов и нестабильности в смежных с фиксированными позвоночных двигательных сегментах, а также наличие у 5,7 % пациентов спондилолистеза в смежных сегментах.

Все чаще для фиксации короткого сегмента при повреждении позвонков стали применяться гибридные системы на основе транспедикулярных винтов и крючков (Tan J.S. et al., 2004; Jones G.A. et al., 2008) и использоваться короткосегментарная фиксация в сочетании с спондилодезом (Korovessis P. et al., 2006).

Таким образом, в основе профилактики возможных ошибок и осложнений транспедикулярной фиксации позвоночника лежит оптимизация оперативного приема, интраоперационная профилактика осложнений, до- и послеоперационное лабораторное прогнозирование возможных осложнений.

Список литературы

1. Хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника / А.А. Афаунов, А.И. Афаунов, А.В. Кузьменко и др. // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 3 (49). – С. 73–74.

2. Экспериментальное изучение стабильности травмированного позвоночника в условиях транспедикулярного остеосинтеза по отношению к компрессирующим нагрузкам / А.А. Афаунов, В.Д. Усиков, А.И. Афаунов и др. // Человек и его здоровье: материалы VIII Российского национального конгресса, 24–28 ноября 2003 года. – СПб., 2003. – С. 118.

3. Моносегментарный транспедикулярный остеосинтез при лечении повреждений и заболеваний грудного и поясничного отделов позвоночника / А.А. Афаунов, А.В. Кузьменко, П.П. Васильченко, К.К. Тахмазян // Мате-

риалы Всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения». – Курган, 2010. – С. 36–37.

4. Ахроров Ш.К. Транспедикулярная фиксация в системе лечения пострадавших с тяжелыми повреждениями грудного и поясничного отделов позвоночника / Ш.К. Ахроров, А.А. Аскаров // Сборник тезисов IX Съезда травматологов и ортопедов: В 3 томах. Том 2 / под ред. академика РАН и РАМН С.П. Миронова, д.м.н., профессора И.А. Норкина; Федеральное государственное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 15-17 сентября 2010 года. – Саратов: Изд-во «Научная книга»; ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 2010 – С. 575–576.

5. Баймагамбетов Ш.А. Отдаленные результаты хирургического лечения переломов позвоночника // Современные технологии в хирургии позвоночника и периферических нервов: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 18-19 ноября 2008 г. – Курган: РНЦ «ВТО», 2008. – С. 20–21.

6. Валеев И.Е. Классификация осложнений транспедикулярных операций позвоночника // Травматология и ортопедия России: научно-практический журнал: актуальные вопросы травматологии и ортопедии, посвящ.100-летию со дня основания РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – СПб., 20-22 сентября 2006. – 2006. – № 2. – С. 58.

7. Хирургическое лечение пациентов с повреждениями позвоночника грудной и поясничной локализаций / Б.В. Гайдар, А.К. Дулаев, В.П. Орлов [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2004. – № 3. – С. 40–45.

8. Дракин А.И. Оперативные методы в комплексе лечения повреждений грудопоясничного отдела позвоночника // VII съезд травматологов-ортопедов России, г. Новосибирск, 18-20 сентября 2002 года: тезисы докладов в 2-х томах / под ред. Н.Г. Фомичева. – Т. 1. – Томск: STT, 2002. – С. 102–103.

9. Есин И.В. Особенности хирургического лечения крайне нестабильных повреждений поясничного отдела позвоночника / И.В. Есин, А.М. Киселев, И.А. Качков // V съезд нейрохирургов России: материалы съезда, 22-25 июня 2009 г. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2009. – С. 110.

10. Применение малоинвазивных методик хирургического лечения неосложненных переломов позвонков нижнегрудной и поясничной локализации / А.С. Жупанов, К.С. Сергеев, Р.В. Паськов, А.Ю. Базаров, А.О. Фарйон, В.В.Гусев // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: материалы третьего Западно-Сибирского симпозиума, посвященного 5-летию образования центра травматологии и ортопедии при ОКБ №2 г. Тюмени / под ред. проф. К.С. Сергеева, 22-23 сентября 2009 года. – Тюмень: Изд-во ООО «Печатник», 2009. – С. 31–32.

11. Зуев И.В. Стабильная и динамическая фиксация при повреждениях и дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и спинного мозга / И.В. Зуев, Е.А. Давыдов, А.Ю. Мушкин, В.А. Лобода // Сборник тезисов IX Съезда травматологов и ортопедов: В 3 томах. Том 2 / Под редакцией академика РАН и РАМН С.П. Миронова, д.м.н., профессора И.А. Норкина; Федеральное государственное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 15-17 сентября 2010 года. – Саратов: Изд-во «Научная книга»; ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 2010 – С. 614–615.

12. Поздние воспалительные осложнения после инструментальной стабилизации при травматических повреждениях позвоночника / А.А. Каримов, А.В. Басков, О.Н. Древаль [и др.] // V съезд нейрохирургов России: материалы съезда, 22-25 июня 2009 г. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2009. – С. 120.

13. Костив Е.П. Вертебропластика при транспедикулярной фиксации нестабильных повреждений грудопоясничного отдела позвоночника / Е.П. Костив, Р.Е. Костив // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России, г. Самара, 6-8 июня 2006 г. / под ред. акад.РАН и РАМН С.П.Миронова, акад. РАМН Г.П. Котельникова: в 2-х томах. – Т.2. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУВПО «Самарский ГМУ», 2006. – С. 708–709.

14. Мазуренко А.Н. Применение компьютерной навигации при транспедикулярной фиксации позвоночника / А.Н. Мазуреко, С.В. Макаревич, С.М. Юрченко // Сборник тезисов IX Съезда травматологов и ортопедов: В 3 томах. Том 2 / под ред. академика РАН и РАМН С.П. Миронова, д.м.н., профессора И.А. Норкина; Федеральное государственное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 15-17 сентября 2010 года. – Саратов: Изд-во «Научная книга»; ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий», 2010 – С. 643.

15. Маклаков В.А. Транспедикулярный остеосинтез в спинальной травме / В.А.Маклаков, Н.Е. Устюжанцева // Травматология и ортопедия России: научно-практический журнал: актуальные вопросы травматологии и ортопедии, посвящ.100-летию со дня основания РНИИТО им. Р.Р. Вредена, СПб., 20-22 сентября 2006. – 2006. – № 2. – С. 191.

16. Назаров С.В. Опыт хирургического лечения повреждений грудопоясничного отдела позвоночника в условиях больницы скорой медицинской помощи / С.В. Назаров, С.А. Серков // Современные технологии в хирургии позвоночника и периферических нервов: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 18-19 ноября 2008 г. – Курган: РНЦ «ВТО», 2008. – С. 79–80.

17. Николаев Н.Н. К проблеме установки транспедикулярных винтов // Человек и его здоровье: материалы VII Российского национального конгресса, 26-29 ноября 2002 года. – СПб., 2002. – С. 175.

18. Рерих В.В. Внутренняя фиксация и остеопластика в системе лечения переломов тел грудных и поясничных позвонков / В.В.Рерих, Ш.Н. Рахматилаев // Современные технологии в хирургии позвоночника и периферических нервов: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 18-19 ноября 2008 г. – Курган: РНЦ «ВТО», 2008. – С. 88–89.

19. Усиков В.Д. Ошибки транспедикулярного остеосинтеза позвоночника при лечении больных с позвоночно-спинномозговой травмой / В.Д.Усиков, В.В.Усиков, А.Д. Усикова // Человек и его здоровье: материалы VII Российского национального конгресса, 26-29 ноября 2002 года. – СПб., 2002. – С. 190.

20. Усиков, В.В. Ошибки и осложнения внутреннего транспедикулярного остеосинтеза при лечении больных с нестабильными повреждениями позвоночника, их профилактика и лечение / В.В. Усиков, В.Д. Усиков // Травматология и ортопедия России. – 2006. – 1 (39).– С. 21–26.

21. Худяев А.Т. Выбор тактики лечения больных с травматическими деформациями позвоночника / А.Т. Худяев, П.И. Коваленко, О.Г. Прудникова // V съезд нейрохирургов России: материалы съезда, 22-25 июня 2009 г. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2009. – С. 176.

22. Treatment of thoracolumbar burst fractures with variable screw placement or Isola instrumentation and arthrodesis: Case series and literature review / G.F. Alvine, J.M. Swain, M.A. Asher [et al.] // J.Spinal.Disord. Tech. – 2004. – Vol. 17. – P. 251–264.

23. Davne S.H. Complications of lumbar spinal fusion with transpedicular instrumentation / S.H. Davne, D.L. Myers // Spine. – 1999. – Jun. – Vol.17. – 6 Suppl. – P. 184–189.

24. Esses, S.I. Complication associated with the Technique of pedicle screw fixation / S.I. Esses, B.L. Sachs, V. Dreyzin // Spine. – 1993. – Vol. 18, № 15. – P. 2231–2239.

25. Lagekontrolle von Pedikelschrauben nach instrumentierter dorsaler Fusion der Lendenwirbelsaule /

J. Jerosch, J. Malms, W.H. Castro [et al.] // Z.Orthop.Grenzgeb. – 1992. – Nov.-Dec. – H. 130 (6). – S. 479–483.

26. Korovessis P. Minimal invasive short posterior instrumentation plus balloon kyphoplasty with calcium phosphate for burst and severe compression lumbar fractures // Spine. – 2008. – Vol.33, № 3. – P. 255–258.

27. Effects of spinal instrumentation on fusion of lumbosacral spine / F.J. Schwab, D.G. Nazarian, F. Mahnmud et al. // Spine. – 1995. –Vol. 20, № 18. – P. 2023–2028.

28. Shoho Y. Experimental study of thoralumbar burst fractures / Y. Shoho, P.C. McAfee, B.W. Cunnigham // Spine. – 1994. – Vol.19, № 15. – P. 1711–1722.

29. Sim E. Location of transpedicular screws for fixation of the lower thoracic and lumbar spine. Computer tomography in 45 cases // Acta Orthop.Scand. – 1993. – Feb. – Vol. 63, № 1. – P. 28–32.

30. Pedicle screw motion in the osteoporotic spine after augmentation with laminar hooks, sublaminar wires, or calcium phosphate cement: a comparative analysis / J.-S. Tan, B.K. Kwon, M.F. Dvorak [et al.] // Spine. – 2004. – Vol. 29, № 16. – P. 1723–1730.

31. Kyphosis reccurence after posterior short-segment fixation in thoracolumbar burst fractures / X.-Y. Wang, L.-Y. Dai, H.-Z. Xu [et al.] // J.Neurosurg.Spine. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 246.

32. An innovative broken pedicle screw retrieval instrument / X. Weng, G. Qiu, J. Li [et. al.] // J.Spinal Disord. Tech. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 82–84.

33. Spinal pedicle finder for transpedicular screw fixation-design and early clinical result [Text] / S.S. Wu, P.L. Liang, W.M. Pai [et al.] // Proc.Natl.Sci.Counc.Repub.China [B]. – 1990. – Dec. – Vol. 14 (4). – P. 209–216.

References

1. *Hirurgicheskoe lechenie posttravmaticheskih deformacij grudnogo i pojasnichnogo otdelov pozvonochnika* / A.A. Afaunov, A.I. Afaunov, A.V. Kuz'menko [i dr.] – Travmatologija i ortopedija Rossii. 2008. № 3 (49). pp. 73–74.

2. *Jeksperimental'noe izuchenie stabil'nosti travmirovannogo pozvonochnika v uslovijah transpedikuljarnogo osteosinteza po otnosheniju k kompressirujuwim nagruzkam* / A.A. Afaunov, V.D. Usikov, A.I. Afaunov [i dr.] – Chelovek i ego zdorov'e: materialy VIII Rossijskogo nacional'nogo kongressa, 24-28 nojabrja 2003 goda. SPb., 2003. pp. 118.

3. *Monosegmentarnyj transpedikuljarnyj osteosintez pri lechenii povrezhdenij i zabolevanij grudnogo i pojasnichnogo otdelov pozvono*chnika / A.A. Afaunov, A.V. Kuz'menko, P.P. Vasil'chenko, K.K. Tahmazjan – Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Ilizarovskie chtenija». Kurgan, 2010. pp. 36–37.

4. Ahrorov, Sh.K. *Transpedikuljarnaja fiksacija v sisteme lechenija postradavshih s tjazhelymi povrezhdenijami grudnogo i pojasnichnogo otdelov pozvonochnika* / Sh.K. Ahrorov, A.A. Askarov – Sbornik tezisov IX S#ezda travmatologov i ortopedov: V 3 tomah. Tom 2 / Pod redakciej akademika RAN i RAMN S.P. Mironova, d.m.n., professora I.A. Norkina; Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 15-17 sentjabrja 2010 goda. – Saratov: Izdatel'stvo «Nauchnaja kniga»; FGU «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 2010. pp. 575–576.

5. Bajmagambetov Sh.A. *Otdalennye rezul'taty hirurgicheskogo lechenija perelomov pozvonochnika –Sovremennye tehnologii v hirurgii pozvonochnika i perifericheskih nervov: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*, 18–19 nojabrja 2008 g. Kurgan: RNC «VTO», 2008. pp. 20–21.

6. Valeev I.E. *Klassifikacija oslozhnenij transpedikuljarnyh operacij pozvonochnika – Travmatologija i ortopedija Rossii: nauchno-prakticheskij zhurnal: aktual'nye voprosy travmatologii i ortopedii, posvjaw.100-letiju so dnja osnovanija RNIITO im.R.R.Vredena*, SPb., 20-22 sentjabrja 2006. 2006. no. 2. pp.58.

7. *Hirurgicheskoe lechenie pacientov s povrezhdenijami pozvonochnika grudnoj i pojasnichnoj lokalizacij* / B.V. Gajdar, A.K. Dulaev, V.P. Orlov [i dr.] // Hirurgija pozvonochnika. 2004. no. 3. pp.40–45.

8. Drakin A.I. *Operativnye metody v komplekse lechenija povrezhdenij grudopojasnichnogo otdela pozvonochnika* – VII s#ezd travmatologov-ortopedov Rossii, g.Novosibirsk, 18-20 sentjabrja 2002 goda: tezisy dokladov v 2-h tomah / pod red.N.G.Fomicheva. Tom 1. Tomsk: STT, 2002. pp. 102–103.

9. Esin I.V. *Osobennosti hirurgicheskogo lechenija krajne nestabil'nyh povrezhdenij pojasnichnogo otdela pozvonochnika* / I.V. Esin, A.M. Kiselev, I.A. Kachkov – V s#ezd nejrohirurgov Rossii: materialy s#ezda, 22-25 ijunja 2009 g. Ufa: izd-vo «Zdravoohranenie Bashkortostana», 2009. pp. 110.

10. *Primenenie maloinvazivnyh metodik hirurgicheskogo lechenija neoslozhnennyh perelomov pozvonkov nizhnegrudnoj i pojasnichnoj lokalizacii* / A.S.Zhupanov, K. S. Sergeev, R.V. Pas'kov, A.Ju. Bazarov, A.O. Farjon, V.V. Gusev – Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii: materialy tret'ego Zapadno-Sibirskogo simpoziuma, posvjawennogo 5-letiju obrazovanija centra travmatologii i ortopedii pri OKB №2 g. Tjumeni / Pod red. prof. K.S. Sergeeva, 22-23 sentjabrja 2009 goda. – Tjumen': izd-vo OOO «Pechatnik», 2009. pp. 31–32.

11. *Stabil'naja i dinamicheskaja fiksacija pri povrezhdenijah i degenerativno-distroficheskih zabolevanijah pozvonochnika i spinnogo mozga* / I.V. Zuev, E.A. Davydov, A. Ju. Mushkin, V.A. Loboda // Sbornik tezisov IX S#ezda travmatologov i ortopedov: V 3 tomah. Tom 2 / Pod redakciej akademika RAN i RAMN S.P. Mironova, d.m.n., professora I.A. Norkina; Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 15-17 sentjabrja 2010 goda. Saratov: Izdatel'stvo «Nauchnaja kniga»; FGU «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 2010. pp. 614–615.

12. *Pozdnie vospalitel'nye oslozhnenija posle instrumental'noj stabilizacii pri travmaticheskih povrezhdenijah pozvonochnika* / A.A. Karimov, A.V. Baskov, O.N. Dreval' [i dr.] – V s#ezd nejrohirurgov Rossii: materialy s#ezda, 22-25 ijunja 2009 g. Ufa: izd-vo «Zdravoohranenie Bashkortostana», 2009. pp.120.

13. Kostiv E.P. *Vertebroplastika pri transpedikuljarnoj fiksacii nestabil'nyh povrezhdenij grudopojasnichnogo otdela pozvonochnika* / E.P. Kostiv, R.E. Kostiv – Travmatologija i ortopedija HHI veka: sbornik tezisov dokladov VIII s#ezda travmatologov-ortopedov Rossii, g.Samara, 6-8 ijunja 2006 g. / pod red. akad.RAN i RAMN S.P.Mironova, akad.RAMN G.P. Kotel'nikova: v 2-h tomah. T.2. Samara: OOO «Ofort»; GOU-VPO «Samarskij GMU», 2006. pp. 708–709.

14. Mazurenko A.N. *Primenenie komp'juternoj navigacii pri transpedikuljarnoj fiksacii pozvonochnika* / A.N. Mazureko, S.V. Makarevich, S.M. Jurchenko // Sbornik tezisov IX S#ezda travmatologov i ortopedov: V 3 tomah. Tom 2 / Pod redakciej akademika RAN i RAMN S.P. Mironova, d.m.n., professora I.A. Norkina; Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 15-17 sentjabrja 2010 goda. – Saratov: Izdatel'stvo «Nauchnaja kniga»; FGU «Saratovskij nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii Rosmedtehnologij», 2010 pp. 643.

15. Maklakov V.A. *Transpedikuljarnyj osteosintez v spinal'noj travme* / V.A. Maklakov, N.E. Ustjuzhanceva // *Travmatologija i ortopedija Rossii: nauchno-prakticheskij zhurnal*: aktual'nye voprosy travmatologii i ortopedii, posvjaw.100-letiju so dnja osnovanija RNIITO im.R.R.Vredena, SPb., 20-22 sentjabrja 2006. 2006. no. 2. pp. 191.

16. Nazarov S.V. *Opyt hirurgicheskogo lechenija povrezhdenij grudopojasnichnogo otdela pozvonochnika v uslovijah bol'nicy skoroj medicinskoj pomowi* / S.V. Nazarov, S.A. Serkov // Sovremennye tehnologii v hirurgii pozvonochnika i periferich-

eskih nervov: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, 18–19 nojabrja 2008 g. Kurgan: RNC «VTO», 2008. pp.79–80.

17. Nikolaev N.N. *K probleme ustanovki transpedikuljarnyh vintov – Chelovek i ego zdorov'e: materialy VII Rossijskogo nacional'nogo kongressa*, 26-29 nojabrja 2002 goda. SPb., 2002. pp. 175.

18. Rerih V.V. *Vnutrennjaja fiksacija i osteoplastika v sisteme lechenija perelomov tel grudnyh i pojasnichnyh pozvonkov* / V.V. Rerih, Sh.N. Rahmatilaev // *Sovremennye tehnologii v hirurgii pozvonochnika i perifericheskih nervov: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*, 18-19 nojabrja 2008 g. Kurgan: RNC «VTO», 2008. pp. 88–89.

19. Usikov V.D. *Oshibki transpedikuljarnogo osteosinteza pozvonochnika pri lechenii bol'nyh s pozvonochno-spinnomozgovoj travmoj* / V.D. Usikov, V.V. Usikov, A.D. Usikova // Chelovek i ego zdorov'e: materialy VII Rossijskogo nacional'nogo kongressa, 26-29 nojabrja 2002 goda. – SPb., 2002. pp.190.

20. Usikov V.V. *Oshibki i oslozhnenija vnutrennego transpedikuljarnogo osteosinteza pri lechenii bol'nyh s nestabil'nymi povrezhdenijami pozvonochnika, ih profilaktika i lechenie* / V.V. Usikov, V.D. Usikov – *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2006. 1 (39). pp. 21–26.

21. Hudjaev A.T. *Vybor taktiki lechenija bol'nyh s travmaticheskimi deformacijami pozvonochnika* / A.T. Hudjaev, P.I. Kovalenko, O.G. Prudnikova – V *s#ezd nejrohirurgov Rossii: materialy s#ezda*, 22-25 ijunja 2009 g. Ufa: Izd-vo «Zdravoohranenie Bashkortostana», 2009. S.176.

22. *Treatment of thoracolumbar burst fractures with variable screw placement or Isola instrumentation and arthrodesis: Case series and literature review* / G.F. Alvine, J.M. Swain, M.A. Asher [et al.] – *J. Spinal.Disord. Tech*. 2004. Vol. 17. pp. 251–264.

23. Davne S.H. *Complications of lumbar spinal fusion with transpedicular instrumentation* / S.H. Davne, D.L. Myers – *Spine*. 1999. Jun. Vol.17. 6 Suppl. pp. 184–189.

24. *Complication associated with the Technique of pedicle screw fixation* / S.I. Esses, B.L. Sachs, V. Dreyzin – *Spine*. 1993. Vol. 18, no. 15. pp. 2231–2239.

25. *Lagekontrolle von Pedikelschrauben nach instrumentierter dorsaler Fusion der Lendenwirbelsaule* / J. Jerosch, J. Malms, W.H. Castro [et al.] – *Z. Orthop.Grenzgeb*. 1992. Nov.-Dec. H.130 (6). pp. 479–483.

26. Korovessis P. *Minimal invasive short posterior instrumentation plus balloon kyphoplasty with calcium phosphate for burst and severe compression lumbar fractures – Spine*. 2008. Vol. 33, № 3. pp. 255–258.

27. *Effects of spinal instrumentation on fusion of lumbosacral spine* / F.J. Schwab, D.G. Nazarian, F. Mahnmud [et al.] – *Spine*. 1995. Vol. 20, no. 18. pp. 2023–2028.

28. Shoho Y. *Experimental study of thoralumbar burst fractures* / Y. Shoho, P.C. McAfee, B.W. Cunnigham – *Spine.* 1994. Vol.19, no. 15. pp. 1711–1722.

29. Sim E. *Location of transpedicular screws for fixation of the lower thoracic and lumbar spine. Computer tomography in 45 cases – Acta Orthop. Scand. 1993*. Feb. Vol. 63, no. 1. pp. 28–32.

30. *Pedicle screw motion in the osteoporotic spine after augmentation with laminar hooks, sublaminar wires, or calcium phosphate cement: a comparative analysis* / J.-S. Tan, B.K. Kwon, M.F. Dvorak [et al.] – *Spine*. 2004. Vol.29, no. 16. pp. 1723–1730.

31. *Kyphosis reccurence after posterior short-segment fixation in thoracolumbar burst fractures* / X.-Y. Wang, L.-Y. Dai, H.-Z. Xu [et al.] – *J.Neurosurg.Spine*. 2008. Vol.8, no. 3. pp. 246.

32. *An innovative broken pedicle screw retrieval instrument* / X. Weng, G. Qiu, J. Li [et. al.] – *J. Spinal Disord. Tech*. 2007. Vol. 20, no. 1. pp. 82–84.

33. *Spinal pedicle finder for transpedicular screw fixation-design and early clinical result* / S.S. Wu, P.L. Liang, W.M. Pai [et al.] – Proc.Natl.Sci.Counc.Repub.China [B]. 1990. Dec. Vol. 14 (4). pp. 209–216.

Рецензенты:

Глазырин Д.И., д.м.н., профессор, научный руководитель отдела травматологии и ортопедии №1 ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Минздравсоцразвития РФ», г. Екатеринбург.

Белокрылов Н.М., д.м.н., главный детский травматолог-ортопед Пермского края, заведующий отделением детской ортопедии МУЗ МСЧ №9 им. М.А. Тверье, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 20.03.2012.

(http://www.rae.ru/fs/)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

1. Архитектура
2. Биологические науки
3. Ветеринарные науки
4. Географические науки
5. Геолого-минералогические науки
6. Искусствоведение
7. Исторические науки
8. Культурология
9. Медицинские науки
10. Педагогические науки
11. Политические науки
12. Психологические науки
13. Сельскохозяйственные науки
14. Социологические науки
15. Технические науки
16. Фармацевтические науки
17. Физико-математические науки
18. Филологические науки
19. Философские науки
20. Химические науки
21. Экономические науки
22. Юридические науки

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 непереводимых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «Правила 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, Ь**	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.

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

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.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с 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

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

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. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

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 – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), 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. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- **Через «личный портфель» автора**
- **По электронной почте edition@rae.ru**

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одномоментно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- *сведения об авторах;*
- *копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);*
- *сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.*

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

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. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправоверного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мыслей или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

[1]Шварц Ю.Г., [1]Артанова Е.Л., [1]Салеева Е.В., [1]Соколов И.М.

[1]ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульты в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

[1]Shvarts Y.G., [1]Artanova E.L., [1]Saleeva E.V., [1]Sokolov I.M.

[1]Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]…

Список литературы

1….

References

1…

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на русском языке)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Сарат. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.UJ. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит, наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

http://www.oim.ru/reader.asp7nomers 366 (дата обращения: 17.04.07).

http://www.nlr.ru/index.html (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121 .html (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:

На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 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 «ovye 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, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija 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: Friktsionnye 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)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, 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 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, 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

ПРАВИЛА 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)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

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:
Taganrogskij 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 ВИНИТИ 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 ВИНИТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ)

(подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это –краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

– предмет, тему, цель работы;
– метод или методологию проведения работы;
– результаты работы;
– область применения результатов;
– выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example»,» the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

П р 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&PHPSESSID=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 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, no. 11, pp. 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, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin*., 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

П р 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, No. 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 «ovye 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, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [*Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstvija razrushenija 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: Friktsionnye 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)

Оплата издательских расходов составляет:

3500 руб. – для физических лиц;
4200 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. Без НДС. ФИО автора.

*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 *Форма № ПД-4* **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)
	Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ **Издательские услуги. Без НДС. ФИО**	
	(наименование платежа)	
	Сумма платежа _____ руб. ____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
	Итого _____ руб. ____ коп.	«____»_____ 201_ г.
Кассир	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 *Форма № ПД-4* **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)
	Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ **Издательские услуги. Без НДС. ФИО**	
	(наименование платежа)	
	Сумма платежа _____ руб. ____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. ____ коп.
	Итого _____ руб. ____ коп.	«____»_____ 201_ г.
Кассир	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен **Подпись плательщика** _____	