

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 5 2012
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 2
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2011) – 0,144

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

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

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

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

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

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

Подписано в печать 18.05.2012

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

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

Усл. печ. л. 28.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/05
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2012

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казиминова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор 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)

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. (Дмитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

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)

Технические науки

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

Экономические науки

д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

Химические науки

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

Геолого-минералогические науки

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

Филологические науки

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

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 5 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)
Moldavskaya 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 Novgorod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novgorod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЁРТЫВАЮЩЕЙСЯ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ САЛЬПИНГООФОРИТЕ <i>Агарков Н.М., Будник И.В.</i>	243
ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО МОЧЕВОГО СТАЗА <i>Белый Л.Е., Болучевский Д.Н.</i>	248
АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ДИФфуЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Благонравов М.Л., Азова М.М., Ковязин В.А., Бабиченко И.И., Фролов В.А.</i>	252
ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ <i>Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Полозова Э.И., Власова Т.И., Ежова О.А., Анашкин С.Г.</i>	256
ВОЗМОЖНОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ <i>Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Власов А.П., Полозова Э.И., Власова Н.А., Ежова О.А.</i>	261
К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗЕЛЕННОГО ЛАЗЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНОГО СУБГИАЛОИДНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ <i>Волков А.А., Анафьянова Т.В., Карамчакова Л.А.</i>	266
ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУПЕРАБСОРБИРУЮЩИХ МИКРОСФЕР (NEPASPHERE™) И СМЕСИ ГИСТОАКРИЛА С ЛИПИДОДОМ В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АВМ <i>Гафуров Р.Р., Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Алиев В.А.</i>	271
ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП <i>Горелик С.Г., Литынский А.В., Поляков П.И.</i>	276
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ <i>Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г.</i>	281
КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА <i>Джукаева Х.Р., Шварц Ю.Г.</i>	286
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВРАЧАМИ-КАРДИОЛОГАМИ И ТЕРАПЕВТАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – СТАТИНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Едигарова Н.А., Кабакова Т.И., Осипова В.А.</i>	291
ЗНАЧЕНИЕ КАРТИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ СЕРДЦА ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ <i>Загидуллин Б.И., Хафизов Р.Р., Загидуллин Ш.З., Загидуллин Н.Ш.</i>	295
ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ЦНС У ЛИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРИЗНАКАМИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ <i>Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Пашев В.И., Шайхин А.М.</i>	300
МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ И АНТИТЕЛА К НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА <i>Кротенко Н.М., Алифирова В.М., Кротенко Н.В., Рязанцева А.А., Бойко А.С., Иванова С.А.</i>	305

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНФЛИКСИМАБА НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ЦИТОКИНЕМИЮ И НАРУШЕНИЯ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ <i>Мащенко Е.В., Князева Л.А., Степченко М.А.</i>	311
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В ГРУППАХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПРИМЕНЕННЫМИ СПОСОБАМИ РЕАБИЛИТАЦИИ <i>Московцева Н.И., Столбова М.В.</i>	316
ВОЗРАСТНАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ШИРИНЫ ЗУБНОЙ ДУГИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ЛИЦ С ОРТОГНАТИЧЕСКИМ ПРИКУСОМ <i>Музурова Л.В., Коннов В.В., Шелудько С.Н., Соловьева М.В.</i>	321
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВРАЧЕЙ-АНЕСТЕЗИОЛОГОВ С СИНДРОМОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ <i>Парфенов Ю.А.</i>	325
ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА <i>Парфенова С.В., Булкина Н.В., Гусева О.Ю., Полосухина Е.Н., Кропотина А.Ю.</i>	330
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ <i>Потатуркина-Нестерова Н.И., Ивандеева О.И., Немова И.С., Тарабрина Е.П.</i>	334
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ <i>Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сологуб Т.В.</i>	338
ЦИТОХИМИЯ АПОПТОЗА В ОЧАГЕ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ <i>Сайко Ю.В., Маркина Л.Д.</i>	342
ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКЦИОННО-СИНТОПИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ БРЮШИННОГО ПОКРОВА ЖЕНСКОГО ТАЗА С ВЛАГАЛИЩНЫМ СВОДОМ ПРИ ВАРИАНТНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ МАТКИ <i>Смелов С.В., Семенов В.В., Шалимов Е.С.</i>	346
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ <i>Соболева Л.А., Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Рамазанова К.Х.</i>	351
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ПОСТРОЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ С ОЦЕНКОЙ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОТЕРМОМЕТРИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ <i>Фатыхов Р.И., Ключкин И.В.</i>	355
ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ, КАК МОДЕЛИ ДИЗАДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ЦИКЛОМ <i>Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю.</i>	359
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ <i>Хаертдинова Л.А., Маланичева Т.Г.</i>	366
МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ <i>Храмцов А.В., Иванов В.П., Трубникова Е.В., Стабровская Н.В., Бачинский О.Н., Кохтенко Е.В.</i>	369

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ИСХОДЫ АППЕНДЭКТОМИИ У БЕРЕМЕННЫХ <i>Шапкин Ю.Г., Маршалов Д.В., Ливадный Г.В., Петренко А.П.</i>	374
МИКРОБИОЦЕНОЗ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ И ЕГО ЗАВИСИМОСТЬ ОТ КЛАССА <i>Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Баранова Н.А.</i>	379
ТОПОГРАФИЯ ХАРАКТЕРНЫХ ПЛОЩАДОК СМЫКАНИЯ НА ОККЛЮЗИОННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ БОКОВЫХ ЗУБОВ У ЛИЦ ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА <i>Шемонаев В.И.</i>	384
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ЛИЦ С ДЕПРЕССИВНЫМИ И КОМОРБИДНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Шмиголь М.В., Левчук Л.А., Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Сергиенко Т.Н., Иванова С.А.</i>	388
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГБО ПРИ НЕКОТОРЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>Шорманов И.С., Костюченко К.В., Ворчалов М.М., Рыжков А.И., Соколова Х.А., Чирков А.Н.</i>	393
СТЕПЕНЬ И ХАРАКТЕР ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА И ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ <i>Юдина Н.А., Ирышкова О.В., Лунев М.А., Успенская М.Н., Блеканова В.А.</i>	397
Биологические науки	
РЕКОМБИНАНТНЫЙ ПРОДУЦЕНТ СОМАТОЛИБЕРИНА КУРИЦЫ НА ОСНОВЕ БАЦИЛЛ <i>Белякова А.В., Эпова Е.Ю., Гра О.А., Зылькова М.В., Плксина А.Г., Смирнова М.С., Елагина Е.М., Филимонова Н.А., Хасанова А.Р., Смирнова А.В., Казеева Т.Н., Шибеева А.В., Шевелев А.Б., Алешин В.В.</i>	401
ЭКСПРЕСС-КОНТРОЛЬ АНТРОПОГЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ГОРОДСКИХ ЭКОСИСТЕМ МЕТОДАМИ БИОИНДИКАЦИИ ХВОЙНЫХ ПОРОД <i>Дейнега Е.А., Савватеева О.А.</i>	407
ТОПОХИМИЯ МЕМБРАННОЙ ФОРМЫ АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА <i>Зимин Ю.В., Соловьева А.Г.</i>	412
ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЙОНИРОВАНИЯ ПОЧВЕННОГО ПОКРОВА РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Крыщенко В.С., Замулина И.В., Голозубов О.М., Литвинов Ю.А.</i>	415
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ <i>Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А., Куянцев А.М., Арлыт А.В., Зацепина Е.Е., Саркисян К.Х., Ефремова М.П., Шемонаева М.В.</i>	422
АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ ИХ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ <i>Сидорова К.А., Сидорова Т.А., Драгич О.А.</i>	426
Фармацевтические науки	
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЭВКАЛИПТА ПРУТОВИДНОГО И СОЛОДКИ ГОЛОЙ <i>Крахмалев И.С., Губанова Л.Б., Хаджиева З.Д.</i>	431
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В.</i>	436
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	441

CONTENTS

Medical sciences

INFORMATIVE INDICATORS OF CURTAILED AND IMMUNE SYSTEMS AT SHARP SALPINGOOPHORITE <i>Agarkov H.M., Budnik I.V.</i>	243
LEUKOCYTIC STRUCTURE OF THE PERIPHERIC BLOOD AT THE ACUTE UROSTASIS <i>Belyj L.E., Boluchevskij D.N.</i>	248
CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS IN EXPERIMENTAL DIFFUSE TOXIC LESION OF THE MYOCARDIUM <i>Blagonravov M.L., Azova M.M., Koviazin V.A., Babichenko I.I., Frolov V.A.</i>	252
THE FUNCTIONAL AND METABOLIC STATUS OF MYOCARDIUM AND LIVER AT ENDOTOXICATION <i>Vlasov A.P., Leshchankina N.Y., Polozova E.I., Vlasova T.I., Yezhova O.A., Anaskin S.G.</i>	256
THE POSSIBILITIES OF DECREASE OF MYOCARDIUM TOXIC LESION AT ENDOTOXICATION <i>Vlasova T.I., Leshchankina N.Y., Vlasov A.P., Polozova E.I., Vlasova N.A., Yezhova O.A.</i>	261
TO THE QUESTION ON EFFICIENCY OF USE OF THE GREEN LASER AT TREATMENT EXTENSIVE СУБГІАЛОІДНОГО HEMORRHAGES <i>Volkov A.A., Anafjanova T.V., Karamchakova L.A.</i>	266
ESTIMATION RESULT COMBINED USE SUPERABSORBENT MICROSPHERE (HEPASPHERE™) AND MIXTURE HISTOACRYL WITH LIPIODOL IN ENDOVASCULAR TREATMENT PATIENTS WITH CEREBRAL AVMS <i>Gafurov R.R., Panuntsev V.S., Rozhchenko L.V., Aliev V.A.</i>	271
VARICOSE DISEASE OF LOWER EXTREMITIES, ESPECIALLY IN PATIENTS OLDER AGE GROUPS <i>Gorelik S.G., Litynsky A.V., Polyakov P.I.</i>	276
COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION <i>Derevnina E.S., Persashvili D.G., Shvarts Y.G.</i>	281
CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DEPENDENCE ON THE TRANSFER CHRONIC TONSILLITIS <i>Dzhukaeva K.R., Shvarts Y.G.</i>	286
EVALUATION CARDIOLOGIST AND INTERNISTS DRUGS – STATINS USED IN THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE <i>Edigarova N.A., Kabakova T.I., Osipova V.A.</i>	291
SIGNIFICANCE OF BODY SURFACE POTENTIAL MAPPING IN THE DIAGNOSTICS OF MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE <i>Zagidullin B.I., Haphyzov R.R., Zagidullin S.Z., Zagidullin N.S.</i>	295
INDIVIDUALLY-TYOLOGICAL FEATURES OF CNS'S REGULATORY PROCESSES IN PERSONS WITH INITIAL SIGNS OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA <i>Koichubekov B.K., Sorokina M.A., Pashev V.I., Shaikhin A.M.</i>	300
MIDDLE-MASS MOLECULES AND ANTIBODIES TO DOUBLE- AND SINGLE-STRANDED DNA IN PATIENTS IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS <i>Krotenko N.M., Alifirova V.M., Krotenko N.V., Ryazantseva A.A., Boyko A.C., Ivanova S.A.</i>	305

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF INFLIXIMAB THERAPY TO THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DISTURBANCES OF RESILIENT-ELASTIC PROPERTIES OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS <i>Mashchenko E.V., Knyazeva L.A., Stepchenko M.A.</i>	311
DYNAMICS OF INDICATORS OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS, TRANSFERRED A MYOCARDIAL INFARCTION IN THE GROUPS, DIFFERENT IN THE APPLIED WAYS OF REHABILITATION <i>Moskovceva N.A., Stolbova M.V.</i>	316
AGE AND INDIVIDUAL-TYPELOGICAL VARIABILITY OF THE DENTAL ARCH WIDTH UPPER JAW IN PERSONS WITH ORTHOGNATIC BITE <i>Muzurova L.V., Konnov V.V., Sheludko S.N., Solovova M.V.</i>	321
PATHOGENETIC DETERMINANTS OF PSYCHOSOMATIC DISORDERS AT ARTERIAL HYPERTENSION WITH ANESTESIOLOGISTS MANIFESTING OCCUPATIONAL BURNING-OUT SYNDROME <i>Parfenov Y.A.</i>	325
SUMMARY INDEX OF FUNCTIONAL ACTIVITY THROMBOCYTES AS AN DIAGNOSTIC CRITERIA FOR AN INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE <i>Parfenova S.V., Bulkina N.V., Guseva O.Y., Polosukhina E.N., Kropotina A.Y.</i>	330
IMMUNOREACTIVITY INDEXES CHANGE AT WOMEN WITH VAGINA MICROBIOECENOSIS' INFRINGEMENT AND METABOLIC SYNDROME <i>Potaturkina-Nesterova N.I., Ivandeeva O.I., Nemova I.S., Tarabrina E.P.</i>	334
ANTIVIRAL AGENT FOR TREATMENT OF INFLUENZA AND ARI IN CHILDREN <i>Romantsov M.G., Melnikova I.Y., Sologub T.V.</i>	338
CYTOCHEMISTRY OF THE APOPTOSIS IN THE HYPEREXCITABILITY CENTER AT THE EXPERIMENTAL EPILEPSY <i>Sayko Y.V., Markina L.D.</i>	342
FEATURES OF PROJECTIVELY-SINTOPIC RELATIONS PERITONEAL COVER OF THE FEMALE PELVIS WITH THE VAGINAL FORNIX AT DIFFERENT POSITIONS OF THE UTERUS <i>Smelov S.V., Semenov V.V., Shalimov E.S.</i>	346
THE INFLAMMATORY DISEASES OF MOUTH CAVITY IN PATIENT WITH CHRONIC INFECTIOUS DISEASES – THE MODERN STATE OF PROBLEM <i>Soboleva L.A., Khlamova O.G., Shuldyakov A.A., Ramazanov K.K.</i>	351
MAJOR FACTORS OF CONSTRUCTION CONSERVATIVE THERAPY WITH AN ESTIMATION OF ITS EFFICIENCY AN ELECTROTHERMOMETRY METHOD AT A SYNDROME OF DIABETIC FOOT <i>Fatihov R.I., Klyushkin I.V.</i>	355
PSYCHONEUROIMMUNOLOGICAL ADAPTATION PROGRAMMES AS MODELS OF DISADAPTATION AT WOMEN WITH REPRODUCTIVE CYCLE ABNORMALITY <i>Khadartsev A.A., Morozov V.N., Karaseva Y.V., Khadartseva K.A., Gordeeva A.Y.</i>	359
IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF COMPLICATED FORMS ATOPIC DERMATITIS SECONDARY BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN <i>Khaertdinova L.A., Malanicheva T.G.</i>	366
MULTIVARIABLE ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF RIBOSOMAL GENES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE <i>Khramtsov A.V., Ivanov V.P., Trubnikova E.V., Stabrovskaya N.V., Bachiński O.N., Kokhtenko E.V.</i>	369

INFLUENCE OF LEVEL OF THE INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ON OUTCOMES OF THE APPENDECTOMY AT PREGNANT WOMEN <i>Shapkin U.G., Marshalov D.V., Livadnuu G.V., Petrenko A.P.</i>	374
MICROBIOCENOSIS OF THE OPERATIONAL WOUND AND ITS DEPENDENCE ON THE CLASS <i>Sharkova V.A., Laiman E.F., Baranova N.A.</i>	379
TOPOGRAPHY OF TYPICAL OCCLUSAL CONTACTS ON OCCLUSAL SURFACES OF LATERAL TEETH IN SECOND PERIOD OF MATURITY <i>Shemonaev V.I.</i>	384
STUDY OF POLYMORPHISM GENE BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS AND CARDIOVASCULAR DISEASES <i>Shmigol M.V., Levchuk L.A., Lebedeva E.V., Simutkin G.G., Sergienko T.N., Ivanova S.A.</i>	388
HEMODYNAMIC EFFECTS OF HBO IN SOME UROLOGIC DISEASES <i>Shormanov I.S., Kostjuchenko K.V., Vorchalov M.M., Ryzhkov A.I., Sokolova C.A., Chirkov A.N.</i>	393
DEGREE AND NATURE OF IMMUNOMETABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES PARODONTAL AND THE ACUTE DONGOGENOUS OSTEOMYELITIS OF MAXILLOFACIAL AREA <i>Yudina N.A., Iryshkova O.V., Lunev M.A., Uspenskaya M.N., Blekanova V.A.</i>	397

Biological sciences

RECOMBINENT PRODUCER OF CHICKEN SOMATOLIBERIN IN BACILLI <i>Belyakova A.V., Epova E.Y., Gra O.A., Zylkova M.V., Plaksina A.G., Smirnova M.S., Elagina E.M., Filimonova N.A., Khasanova E.R., Smirnova A.V., Kazeeva T.N., Shibaeva A.V., Shevelev A.B., Aleshin V.V.</i>	401
EXPRESS-MONITORING OF CITY ECOSYSTEMS ANTROPOLOGICAL TRANSFORMATION BY CONFIR-BASED BIOINDICATIVE METHODS <i>Deynega E.A., Savvateeva O.A.</i>	407
THE TOPOCHEMISTRY OF MEMBRANA FORM OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE OF ERYTHROCYTES OF HUMAN BLOOD <i>Zimin Y.V., Soloveva A.G.</i>	412
HISTORY AND CURRENT STATE OF ZONING SOIL ROSTOV REGION <i>Kryshchenko V.S., Zamulina I.V., Golozubov O.M., Litvinov Y.A.</i>	415
CHANCE OF VETERINARY MEDICINE IN EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY <i>Savenko I.A., Usmanskiy U.V., Ivashev M.N., Sergienko A.V., Lysenko T.A., Kuyantseva A.M., Arlt A.V., Zatsepina E.E., Sarkisyan K.H., Efremova M.P., Shemonaeva M.V.</i>	422
ANALYSIS OF FEATURES PSYCHOPHYSIOLOGICAL INDICES BODY OF STUDENTS IN THEIR TRAINING IN HIGH SCHOOL <i>Sidorova K.A., Sidorova T.A., Dragich O.A.</i>	426

Pharmaceutical sciences

DEVELOP QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS BASED SPRAY DENSE EXTRACT OF EUCALYPTUS VIMINALIS AND GLYCYRRHIZA GLABRA <i>Krahmalev I.S., Gubanova L.B., Hadzhieva Z.D.</i>	431
TECHNOLOGICAL ASPECTS OF USE OF AUXILIARY SUBSTANCES IN MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS <i>Khadzhieva Z.D., Kyznecov A.V., Birukova D.V.</i>	436
RULES FOR AUTHORS	441

УДК 618. 11/.12 – 002.2 – 07 + 618.11/.12 – 08

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СвёрТЫВАЮЩЕЙСЯ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ САЛЬПИНГООФОРИТЕ

Агарков Н.М., Будник И.В.

ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

В клинических условиях у 132 больных с острым сальпингоофоритом и 117 здоровых женщин (контроль) посредством корреляционного метода, интермодальной оценки и информативности Кульбака изучены показатели свертывающейся и иммунной систем. Установлены изменения корреляционных моделей параметров гемостаза, клеточного иммунитета на системном уровне вследствие развития острого сальпингоофорита. Наиболее существенные сдвиги и информативность характерны для параметров клеточного иммунитета на системном уровне, чем показателей коагуляции. Среди показателей клеточного иммунитета высокоинформативными являются снижение содержания Т-хелперов менее $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже 35,0%, натуральных киллеров ниже $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Предложено для диагностики острого сальпингоофорита использовать уровень Т-хелперов, абсолютное число натуральных киллеров, фибринолитическую активность крови.

Ключевые слова: информативность показателей свертывающейся системы крови, информативность параметров иммунной системы, диагностика острого сальпингоофорита

INFORMATIVE INDICATORS OF CURTAILED AND IMMUNE SYSTEMS AT SHARP SALPINGOOPHORITE

Agarkov N.M., Budnik I.V.

FGBOU VPO «Southwest state university», Kursk, e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

In clinical conditions of the 132 patients with acute salpingo and 117 of healthy women (control) by means of a correlation technique, inter-modal assessment and informative Kulbak studied indicators roller and immune systems. Installed the changes of correlation models of the parameters of hemostasis, cellular immunity at the system level due to the development of acute salpingooforita. The most significant shifts and informative characteristic parameters of cellular immunity at the system level, the indicators of coagulation. Among cellular immunity indices highinformative are the decrease in the content of T-helpers less than $0,6 \cdot 10^9/\text{l}$ and below 35,0%, of natural killers below $0,2 \cdot 10^9/\text{l}$. Proposed for the diagnosis of acute salpingooforita reflect the level of T-helpers, the absolute number of natural killers, fibrinolytic activity of blood.

Keywords: informative indicators of curtailed system of blood, informative parameters of immune system, diagnostics sharp salpingoophoritis

Острый сальпингоофорит занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости и сопровождается разнообразными патологическими сдвигами, среди которых недостаточно исследованными являются изменения свертывающейся системы крови и иммунной системы организма больных [1, 4, 5]. Изучение происходящих в результате воспалительного процесса в придатках матки изменений в состоянии гемостаза и иммунитета, как правило, осуществляется без оценки их информативности, что снижает результативность выполненных лабораторных исследований.

Цель настоящей работы – многокритериальный анализ диагностической информативности параметров свертывающейся и иммунной систем организма больных при развитии острого сальпингоофорита для рационализации его диагностики.

В клинических условиях у 132 пациенток с острым сальпингоофоритом и 117 здоровых женщин (контроль) изучены показатели свертывающейся и иммунной систем по общепринятым методам. Для статистического анализа использовались корреляционный метод, показатели сдвигов, дезинте-

грации [3] и информативность Кульбака [2]. Достоверность различий проводилась по критерию Стьюдента.

Изменения гемостаза у больных острым сальпингоофоритом наблюдались в виде снижения свертываемости крови, фибринолитической активности, увеличения протромбинового индекса и некоторых других отклонений (табл. 1). Существенность указанных различий высока ($P < 0,001$). Произошло также достоверное снижение времени рекальцификации, ретракции кровяного сгустка. Однако изменение уровня фибриногена в крови носило недостоверный характер. Таким образом, развитие сальпингоофорита сопровождается признаками гиперкоагуляции крови.

Диагностическая оценка параметров гемостаза по интермодальным значениям выявила наибольшее смещение среди больных острым сальпингоофоритом по отношению к контрольной группе (табл. 2) времени свертывания крови, занявшего первое ранговое место. Причем названный сдвиг проявился уменьшением среднего арифметического значения в основной группе. Напротив, протромбиновый индекс

сопровождается существенным повышением – практически наполовину от величины в контроле. Значительное смещение харак-

терно также для фибринолитической активности крови. Наиболее постоянной величиной оказалась ретракция кровяного сгустка.

Таблица 1

Состояние гемостаза при остром сальпингоофорите ($M \pm m$)

Показатель коагуляции	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различия
Фибринолитическая активность, %	$10,3 \pm 0,21$	$15,8 \pm 0,23$	$P < 0,001$
Время рекальцификации, с	$45,3 \pm 0,82$	$58,4 \pm 1,05$	$P < 0,001$
Ретракция кровяного сгустка, %	$68,3 \pm 0,34$	$72,5 \pm 0,42$	$P < 0,001$
Фибриноген, г/л	$2,6 \pm 0,11$	$2,9 \pm 0,23$	$P > 0,05$
Протромбиновый индекс, %	$108,9 \pm 1,24$	$76,4 \pm 1,12$	$P < 0,001$
Время свертывания, мин	$1,5 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,02$	$P < 0,001$

Таблица 2

Количественные сдвиги показателей гемостаза у пациенток с острым сальпингоофоритом

Показатель коагуляции	Величина сдвига, %	Показатель дезинтеграции
Фибринолитическая активность	-35,7	0,7
Время рекальцификации	-22,4	0,4
Ретракция кровяного сгустка	-5,8	0,1
Фибриноген	-10,3	0,2
Протромбиновый индекс	+42,5	0,8
Время свертывания	-53,1	1,0
Сумма показателя	169,5	3,2

Величина показателя дезинтеграции, как и значение сдвига, максимальна для времени свертывания (см. табл. 2). Фибринолитическая активность имеет высокое значение параметра дезинтеграции, наряду с протромбиновым индексом. Высокая стабильность среди параметров гемостаза у больных острым сальпингоофоритом свойственна ретракции кровяного сгустка. Общая сумма параметра дезинтеграции в системе гемостаза при остром сальпингоофорите невелика и составляет 3,2.

Соотношение исследуемых показателей гемостаза при корреляционном анализе

у больных острым сальпингоофоритом выражается превалированием положительных зависимостей (рис. 1). При этом наибольшее количество таких связей присуще взаимоотношениям фибринолитической активности, времени рекальцификации и ретракции кровяного сгустка. Достоверная обратная зависимость установлена между протромбиновым индексом и фибриногеном. Последний имеет также с временем свертывания криволинейную связь. В группе здоровых женщин прямая корреляция существует между фибриногеном, временем рекальцификации и ретракцией кровяного сгустка.

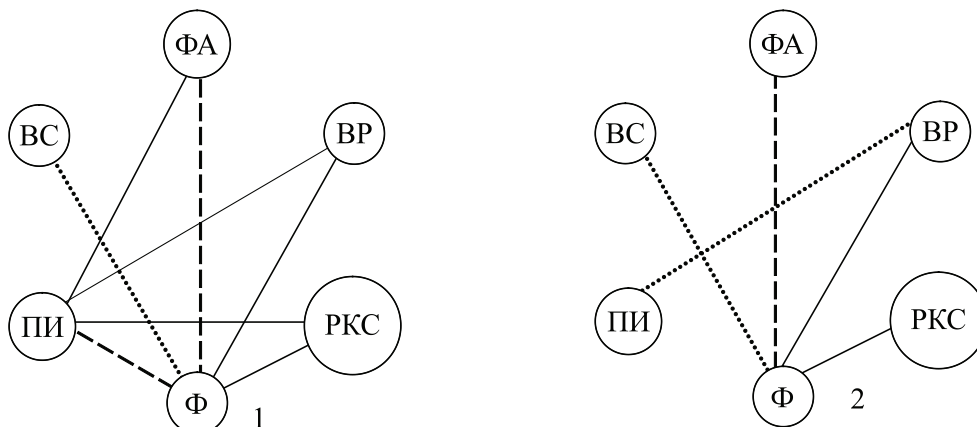


Рис. 1. Корреляционная модель параметров гемостаза у пациенток с острым сальпингоофоритом (1) и здоровых женщин (2)

На рис. 1 приняты обозначения: ФА – фибринолитическая активность, ВР – время рекальцификации, РКС – ретракция кровяного сгустка, Ф – фибриноген, ПИ – протромбиновый индекс, ВС – время свертывания.

————— прямая корреляционная связь,

----- обратная корреляционная связь,

..... криволинейная корреляционная связь.

Изменения параметров гемостаза среди пациенток с острым сальпингоофоритом

характерны прежде всего для фибринолитической активности, времени рекальцификации, протромбинового индекса, встречающихся чаще других (табл. 3). Высокой информативностью отличается фибринолитическая активность крови ниже 11,0%. Для времени рекальцификации и протромбинового индекса информативность существенно ниже по сравнению с фибринолитической активностью, но значительна в целом по группе. Минимальное значение информативности установлено для уровня фибриногена ниже 2,5 г/л.

Таблица 3

Частота изменений и информативность показателей гемостаза у пациенток с острым сальпингоофоритом и контрольной группы

Показатель коагуляции	Частота встречаемости		Информативность
	пациентки с сальпингоофоритом	здоровые	
Фибринолитическая активность ниже 11,0%	41,7 ± 2,38	1,3 ± 0,18	304,3
Время рекальцификации менее 50 с	27,2 ± 1,62	1,9 ± 0,21	146,2
Ретракция кровяного сгустка ниже 70%	12,5 ± 0,86	2,4 ± 0,19	86,7
Фибриноген ниже 2,5 г/л	9,4 ± 0,65	0,8 ± 0,07	46,0
Протромбиновый индекс выше 90%	23,7 ± 1,24	1,5 ± 0,14	133,1
Время свертывания менее 2,0 мин	16,2 ± 0,73	0,7 ± 0,03	105,7

Изучение с диагностической целью параметров клеточного иммунитета на системном уровне выявило, что все они достоверно изменились вследствие развития острого сальпингоофорита (табл. 4). Так, абсолютное и относительное число Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров

в крови пациенток основной группы репрезентативно понизилось. Достоверно уменьшился и индекс расстройств иммунитета. Возникновение заболевания сопровождалось наиболее значительным снижением натуральных киллеров и Т-супрессоров в крови.

Таблица 4

Параметры клеточного звена иммунитета у пациенток основной группы и в контроле в крови

Наименование показателя, единица измерения	Пациентки с сальпингоофоритом	Здоровые	Репрезентативность различий
Т-лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,9 ± 0,12	1,3 ± 0,11	$P < 0,05$
Т-лимфоциты, %	49,6 ± 0,78	67,4 ± 1,21	$P < 0,001$
Т-хелперы, ×10 ⁹ /л	0,4 ± 0,08	0,7 ± 0,09	$P < 0,05$
Т-хелперы, %	31,3 ± 0,68	42,6 ± 0,67	$P < 0,001$
Т-супрессоры, ×10 ⁹ /л	0,2 ± 0,01	0,4 ± 0,01	$P < 0,001$
Т-супрессоры, %	17,0 ± 0,89	28,2 ± 1,11	$P < 0,001$
Натуральные киллеры, ×10 ⁹ /л	0,1 ± 0,02	0,3 ± 0,01	$P < 0,001$
Натуральные киллеры, %	5,7 ± 0,23	12,6 ± 0,67	$P < 0,001$
ИРИ, у.е.	1,7 ± 0,05	2,1 ± 0,02	$P < 0,001$

Оценка диагностической значимости произошедших сдвигов свидетельствует о том, что при остром сальпингоофорите максимально снижается абсолютное и относительное содержание в крови натуральных киллеров (табл. 5). На системном уровне клеточного иммунитета наблюдается также уменьшение представительности Т-супрессоров (CD8+). О достаточной ста-

бильности индекса расстройств иммунитета можно судить по низкой величине показателей сдвига к дезинтеграции. Высокий показатель дезинтеграции установлен для клеток CD16+, что указывает на важность данного компенсаторного сдвига натуральных киллеров. Незначительно ниже параметр дезинтеграции имеют Т-супрессоры в крови, представленные на 10⁹/л.

Таблица 5
Величина дезинтеграции и сдвигов параметров клеточного иммунитета на системном уровне у больных острым сальпингоофоритом

Показатель клеточного иммунитета в крови	Показатель сдвига, %	Показатель дезинтеграции
CD3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	-30,8	0,6
CD3+, %	-26,4	0,5
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	-42,9	0,8
CD4+, %	-26,5	0,5
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	-50,0	1,0
CD8+, %	-39,7	0,8
CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	-66,7	1,3
CD16+, %	-54,8	1,1
ИРИ, у.е.	-19,0	0,4
Сумма	356,8	7,0

Построение графической модели установленных сдвигов в состоянии клеточного иммунитета на системном уровне демонстрирует выраженность изменений по сравнению с контрольной группой для кластера дифференцировки CD16+ как в абсолютном, так и в относительном содержании этих иммунных клеток в периферийной

крови (рис. 2). К параметрам здоровых женщин ближе других находится индекс расстройств иммунитета. Полученная модель показывает также, что у пациенток с острым сальпингоофоритом все параметры клеточного звена иммунитета на системном уровне значительно снижены, чем в контрольной группе.

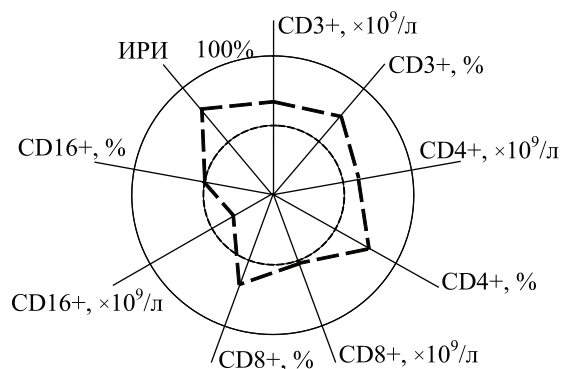


Рис. 2. Графическая модель сдвигов параметров системного клеточного иммунитета при остром сальпингоофорите

На рис. 2 рассмотрены: CD3+ – Т-лимфоциты, CD4+ – Т-хелперы, CD8+ – Т-супрессоры, CD16+ – натуральные киллеры, ИРИ – индекс расстройств иммунитета.

Таблица 6

Мера информативности и встречаемости изменений системного клеточного иммунитета при остром сальпингоофорите

Наименование показателя, единица измерения	Частота встречаемости		Информативность
	основная группа	контроль	
Т-лимфоциты ниже $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$	$48,6 \pm 2,47$	$1,6 \pm 0,25$	348,4
Т-лимфоциты менее 53,0%	$51,3 \pm 2,24$	$1,2 \pm 0,18$	408,5
Т-хелперы менее $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$	$57,4 \pm 2,53$	$0,9 \pm 0,04$	509,8
Т-хелперы ниже 35,0%	$55,8 \pm 3,14$	$0,8 \pm 0,03$	507,0
Т-супрессоры ниже $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$	$44,5 \pm 3,08$	$1,1 \pm 0,21$	348,7
Т-супрессоры менее 20%	$45,7 \pm 3,24$	$1,3 \pm 0,18$	343,2
Натуральные киллеры ниже $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$	$53,9 \pm 3,17$	$0,7 \pm 0,13$	501,8
Натуральные киллеры менее 70%	$47,4 \pm 2,62$	$1,1 \pm 0,11$	378,4
ИРИ ниже 1,8 у.е.	$42,6 \pm 1,97$	$1,4 \pm 0,12$	319,3

Установленные изменения в содержании различных кластеров дифференцировки иммунных клеток в крови встречаются практически в половине случаев (см. табл. 6). Наиболее часто встречаются отклонения в абсолютном и относительном содержании Т-хелперов и натуральных киллеров, что свидетельствует о важной диагностической значимости данных параметров клеточного иммунитета на системном уровне. Названным показателям соответствуют максимальные величины

информативности Кульбака. В целом же информативность кластеров дифференцировки и индекса расстройств иммунитета является высокой.

Таким образом, важными критериями для диагностики острого сальпингоофорита являются фибринолитическая активность ниже 11,0%, уровень Т-хелперов, натуральных киллеров в абсолютных числах. Определение данных показателей позволяет уменьшить финансовые расходы на диагностику острого сальпингоофорита.

Список литературы

1. Горин В.С. Принципы диагностики терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / В.С. Горин, М.Е. Сагинов, Н.А. Мальгинская и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, №5. – С. 30–37.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Наука. – С. 117–120.
3. Завьялов А.В. Перестройка интермодальных взаимоотношений физиологических функций при беременности / А.В. Завьялов, М.Г. Газазян, Ю.П. Афанасьев // Физиология человека. – 1998. – Т.14, №1. – С. 18–21.
4. Кеня А.А. Нарушения иммунного гомеостаза у больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2010. – 21 с.
5. Серов В.Н. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: оценка риска развития аутоиммунной овариальной недостаточности / В.Н. Серов, М.В. Царегородцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, №5. – С. 4–9.

References

1. Gorin V.S. Principy diagnostiki terapii gnojnyh vospalitel'nyh zabolevanij pridatkov matki / V.S. Gorin, M.E. Saginov, N.A. Mal'tinskaja i dr. // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2008. T.8, no. 5. pp. 30–37.
2. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavanija patologicheskikh processov. – L.: Nauka, pp. 117–120.

3. Zav'jalov A.V. Perestrojka intermodal'nyh vzaimootnoshenij fiziologicheskikh funkcij pri beremennosti / A.V. Zav'jalov, M.G. Gazazjan, Ju.P. Afanas'ev // Fiziologija cheloveka. – 1998. T.14, no.1. pp. 18–21.

4. Kenja A.A. Narushenija immunnogo gomeostaza u bol'nyh s ostrym i obostreniem hronicheskogo sal'pingooforita: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Kursk, 2010. 21 p.

5. Serov V.N. Hronicheskie vospalitel'nye zabolevanija organov malogo taza: ocenka riska razvitija autoimunnoj ovarial'noj nedostovernosti / V.N. Serov, M.V. Caregorodceva // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2008. T.8, no. 5. pp. 4–9.

Рецензенты:

Красненков В.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами истории медицины и медицинской информатики Тверской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития, г. Тверь;

Сухотерин В.Г., д.м.н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе Старооскольского медицинского колледжа Министерства образования и науки, г. Старый Оскол.

Работа поступила в редакцию 17.04.2012.

УДК 616-002-008.953-091

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО МОЧЕВОГО СТАЗА

Белый Л.Е., Болучевский Д.Н.*ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: lbely@yandex.ru*

Цель исследования – изучение патологических изменений в системе лейкоцитов в условиях острого мочевого стаза и разработка критериев прогнозирования развития вторичного обструктивного воспаления в почечной паренхиме. Изменения в системе лейкоцитов были оценены у 184 больных с острой обструкцией верхних мочевых путей различной длительности, у 43 больных с острым обструктивным пиелонефритом. Исследования выполнялись с помощью автоматического гематологического анализатора. Результаты – установлены характерные особенности патологических сдвигов в лейкоцитарном звене периферической крови в различные фазы острой обструкции верхних мочевых путей. Найден патогенетический параллелизм между процессами, происходящими в почке и верхних мочевых путях, и состоянием системы лейкоцитов крови. Полученные данные позволяют считать, что при длительности патологического процесса более суток, лейкоцитарный индекс интоксикации, превышающий нормальные значения, в сочетании с характерной картиной WBC-гистограммы (увеличение гранулоцитарной части кривой по ширине и амплитуде с пиком значений в диапазоне 250–300 фл.) свидетельствуют о развитии вторичного обструктивного пиелонефрита. Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации и изучение гистограмм распределения лейкоцитов по объему должны стать неотъемлемой частью исследования периферической крови у больных с острой обструкцией верхних мочевых путей.

Ключевые слова: лейкоцитоз, периферическая кровь, мочевой стаз, обструкция, мочевые пути

LEUKOCYTIC STRUCTURE OF THE PERIPHERIC BLOOD AT THE ACUTE UROSTASIS

Belyj L.E., Boluchevskij D.N.*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: lbely@yandex.ru*

The purpose of this study was to evaluate disturbs of leukogram with acute urinary stasis of the upper urinary tract and to elaborate prognostic criteries of obstructive pyelonephritis. The comparative study of leukogram was performed in 184 patients with acute obstruction of upper urinary tract and 43 patients with acute obstructive pyelonephritis. The investigation was realized by means of automatic hematologic analyzer. Results – The time depended specific signs of leukogram's disorders in different phases of acute urinary stasis and leukocytal disturbs were defined. The obtained data allow to consider that at duration of pathological process more than days, leukocytic index of intoxication exceeding normal values, in a combination to a characteristic picture of the WBC histogram (augmentation of a granulotsitary part of a curve on width and amplitude with peak of values in a range of 250–300 fl.) testify to development of a secondary obstructive pyelonephritis. Calculation of a leukocytic index of intoxication and studying of histograms of distribution of leucocytes for volume should become an integral part of research of a peripheric blood at patients with acute obstruction of the top urinary ways.

Keywords: leukocytosis, peripheric blood, urostasis, obstruction, urinary tract

Острые обструктивные уропатии занимают особое место в спектре патологии мочевыделительной системы [1, 13]. Это обусловлено не только широкой распространенностью данной группы заболеваний. Нарушение пассажа мочи в сочетании с наличием хронической мочевой инфекции является predisposing фактором развития гнойно-воспалительных процессов в почке [4, 8, 14]. К сожалению, необходимо признать, что диагностические и тактические подходы к данным заболеваниям остаются практически неизменными в течение нескольких десятилетий. Причина этого – недостаточная изученность особенностей патогенеза, и как следствие – отсутствие индивидуальных подходов к данному патологическому процессу в каждом конкретном случае. В частности, известно, что при острой обструкции ВМП наряду с патологическими нарушениями, затрагивающими почечную паренхиму, лоханку и мочеточник, возникает целый комплекс гомеоста-

тических сдвигов с вовлечением всех органов и систем организма. Учитывая высокий риск развития гнойно-воспалительных процессов в обструктивной почке, особую роль приобретают изменения количественного и качественного состава лейкоцитов, отражающие реакцию кровяной системы на острый мочевой стаз.

Целью исследования стало изучение патологических изменений в системе лейкоцитов в условиях острой обструкции верхних мочевых путей и разработка прогностических критериев вторичного обструктивного воспаления в почечной паренхиме.

Материал и методы исследования

Изменения в системе лейкоцитов были оценены у 184 больных с острой обструкцией ВМП различной длительности, у 21 больного с острым серозным обструктивным пиелонефритом, 22 больных с острым гнойным обструктивным пиелонефритом. Группу сравнения составили 20 больных с острым серозным необструктивным пиелонефритом.

Подсчет количества лейкоцитов в периферической крови производили по стандартной методике в счетной камере, а также с помощью автоматического гематологического анализатора ARCUS фирмы Diatron. Современные гематологические анализаторы, обеспечивающие высокую точность счета [6], дифференцируют лейкоциты разных классов путем регистрации их размеров [3], соответственно, выдают гистограммы распределения клеток по объему. Эти кривые составляют неотъемлемую часть результатов автоматизированного анализа крови, но в настоящее время, в большинстве случаев, игнорируются специалистами.

Лейкоцитарный индекс интоксикации вычисляли по формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом (1941) [2]. Количественная оценка состояния популяций лейкоцитов в различные фазы обструктивного процесса осуществлялась путем анализа гистограмм распределения лейкоцитов по объему (WBC-histogram). Распределения больных по половому признаку не проводилось, поскольку доказано, что объем лейкоцитов не обладает половой специфичностью [5].

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием статистического пакета Statistica 5.0 («Statsoft», USA). Определение значимости различий двух выборок выполнялось с использованием критериев Стьюдента и Фишера-Снедекора. Значения средних величин считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании изменений в системе лейкоцитов из 184 больных с обструкцией верхних мочевых путей у 108 (58,7%) больных отмечен лейкоцитоз. Количество лейкоцитов в этой группе составило $12,1 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$. При анализе лейкоцитарной формулы у больных с неосложненной обструкцией ВМП у 73 (39,7%) больных имело место увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, у 27 (14,7%) пациентов имелся легкий регенеративный ядерный сдвиг влево, у 84 (45,6%) – наблюдалась нормальная лейкоцитарная формула. При вторичном обструктивном пиелонефрите отмечался лейкоцитоз либо с гиперрегенеративным, либо с регенеративным ядерным сдвигом влево.

Нами была отмечена широкая вариабельность значений ЛИИ у больных с острой обструкцией ВМП в зависимости от длительности патологического процесса. При анализе значений этого показателя была установлена стадийность ЛИИ в различные фазы острого обструктивного процесса в верхних мочевых путях (рис. 1).

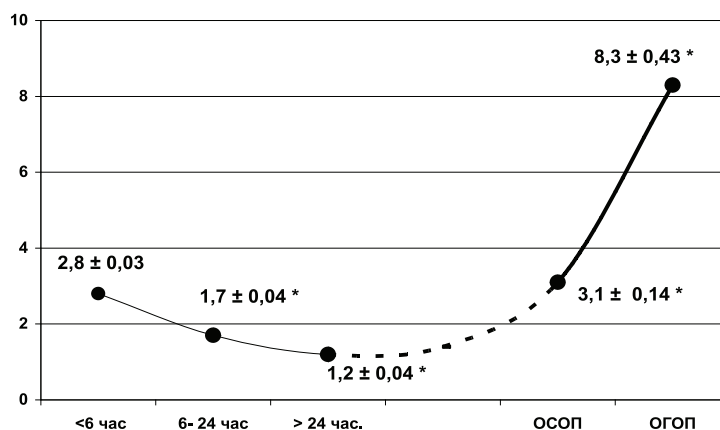


Рис. 1. Изменение лейкоцитарного индекса интоксикации в различные фазы острой обструкции верхних мочевых путей:

* – $p < 0,001$ относительно ЛИИ в предыдущую фазу обструкции ВМП; ОСОП – острый серозный обструктивный пиелонефрит; ОГОП – острый гнойный обструктивный пиелонефрит

В норме значение ЛИИ составляет $1,1 \pm 0,5$. В первые 6 часов с момента возникновения обструкции ВМП выявлено повышение ЛИИ, превышающее верхнюю границу нормы. Затем, в последующие часы первых суток заболевания, наблюдается постепенное снижение этого показателя. При развитии вторичного воспаления в почке вновь возникает увеличение ЛИИ. В группе сравнения у больных с острым необструктивным пиелонефритом ЛИИ составил $2,4 \pm 0,14$, достоверно отличаясь от значения данного показателя при сероз-

ном обструктивном воспалении в почке ($p < 0,002$).

При изучении WBC-гистограмм нами установлено, что в первые сутки с момента развития симптомокомплекса почечной колики гистограмма распределения лейкоцитов по объему имеет следующую картину: часть кривой, обусловленная гранулоцитами, увеличивается по ширине и амплитуде с пиком значений в диапазоне 200–250 фл (рис. 2,а). По истечении суток гранулоцитарная часть кривой приобретает более плавную форму, значительно снижа-

ясь по амплитуде (рис. 2,б). При развитии вторичного воспаления вновь изменяется характер гистограммы. Она снова начинает повторять кривую, характерную для первых суток обструкции (рис. 2,в), пик амплитуды гранулоцитарного компонента WBC-гистограммы приходится на интервал 250–300 fl.

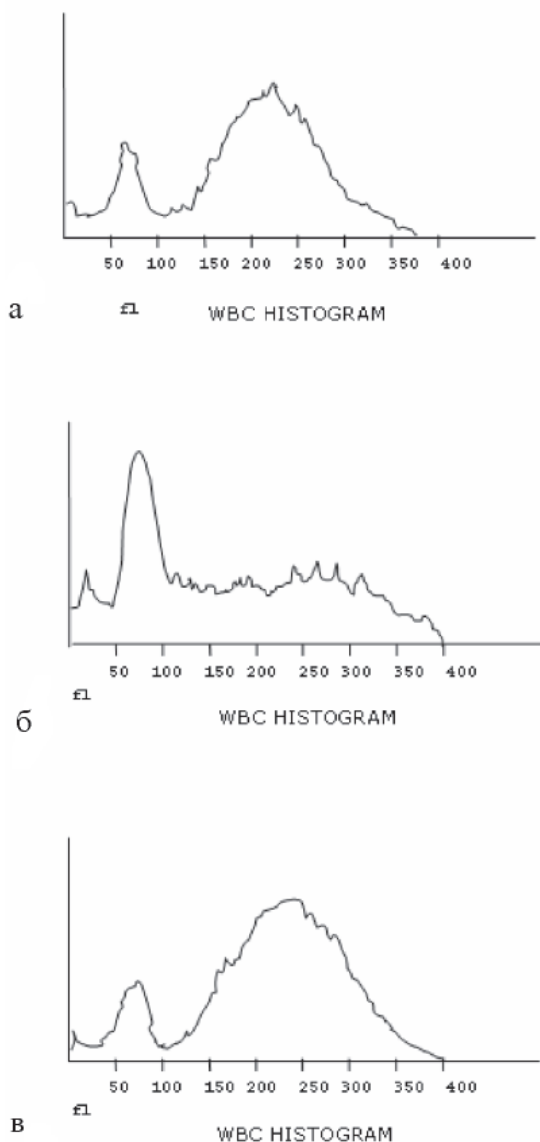


Рис. 2. Гистограммы распределения лейкоцитов по объему в различные фазы острой обструкции верхних мочевых путей: а – обструкция ВМП 13 часов; б – обструкция ВМП более суток; в – обструкция ВМП, осложненная вторичным пиелонефритом

Результаты проведенного исследования демонстрируют специфические количественные и качественные изменения в системе лейкоцитов в различные фазы острой обструкции верхних мочевых путей.

Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови в первые часы острой обструкции верхних мочевых путей, повышение ЛИИ и увеличение ширины и амплитуды гранулоцитарной части кривой на WBC – гистограмме можно расценить как реакцию лейкоцитарной системы на происходящие в почке и верхних мочевых путях процессы. Острое повышение внутрилоханочного давления, обусловленное обструкцией верхних мочевых путей, приводит к возникновению лоханочно-почечных рефлюксов, которые клинически могут проявляться в повышении температуры тела, ознобе, увеличении количества лейкоцитов крови [9, 10, 12].

В случае сохранения обструкции уродинамические расстройства прогрессируют, а в почке возникают гемодинамические нарушения [8, 11]. Давление в проксимальных канальцах нефрона и капсуле Боумена нарастает, гломерулярная фильтрация падает [7]. При сохранении обструкции в течение 12–24 часов интратубулярное давление снижается до нормальных значений. Снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к падению гидростатического давления в ЧЛС [1]. Почечно-венозные рефлюксы прекращаются и лоханочное содержимое не поступает в кровеносное русло. Это, по нашему мнению, объясняет снижение значения лейкоцитарного индекса интоксикации, уменьшение амплитуды гранулоцитарной части кривой на WBC-гистограммах. При наличии инфекции в мочевыводящих путях мочевой стаз способствует развитию вторичного воспаления в почечной паренхиме, определяя возникновение воспалительного лейкоцитоза и соответствующее изменение лейкоцитарного индекса интоксикации и гистограммы распределения лейкоцитов крови по объему.

Анализ ЛИИ при обструктивном и не-обструктивном воспалении почечной паренхимы позволяет предположить, что характер реакции лейкоцитарного ростка кроветворения находится в зависимости от наличия обструктивного фактора.

Заключение

Таким образом, изменения в системе лейкоцитов при острой обструкции ВМП зависят от длительности патологического процесса. Полученные данные позволяют считать, что при длительности патологического процесса более суток, ЛИИ, превышающий нормальные значения, в сочетании с характерной картиной WBC-гистограммы (увеличение гранулоцитарной части кривой по ширине и амплитуде с пиком значений в диапазоне 250–300 fl.) свидетельствуют

о развитии вторичного обструктивного пиелонефрита. Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации и изучение гистограмм распределения лейкоцитов по объему должны стать неотъемлемой частью исследования периферической крови у больных с острой обструкцией верхних мочевых путей.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Список литературы

1. Деревянко И.М., Деревянко Т.И., Азиз Мохаммед Биhi. Острая обструкция мочеточника (почечная колика) // Урология. – 1999. – №6. – С. 15–18.
2. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–33.
3. Лаазер Х.Ф. Применение гематологических анализаторов в клинике // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С. 45–46.
4. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К., Румянцев В.Б. Окклюзирующий фактор в развитии осложнений мочекаменной болезни // Урология. – 1999. – № 1. – С. 5–8.
5. Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., Музафарова Д.А. Изменение параметров объема лейкоцитов крови при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
6. Проточная цитометрия в гематологии. Методы и техника проточно-цитометрического анализа / Д.А. Шмаров, С.А. Луговская, Е.С. Князева, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 8. – С. 3–9.
7. Шулутко Б.И. Воспалительные заболевания почек. – СПб.: Ренкор, 1998. – 256 с.
8. Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Сафаров Р.М. Окклюзия мочевыводящих путей – основная причина развития ряда осложнений мочекаменной болезни // Урология. – 2003. – № 1. – С. 17–21.
9. Anderhuber F., Reimann R. Pyelorenal reflux. I. Actual and presumed routes // Morphol. Med. – 1982. – Vol. 2, №2. – P. 109–122.
10. Guariglia A., D'Ecclesiis C., Potenzoni D. Spontaneous extravasation of urine in pyelo-ureteral colic. Etiopathogenetic and clinico-radiologic aspects // Recenti Prog. Med. – 1981. – Vol. 71, №4. – P. 381–399.
11. Klahr S., Morrissey J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy // Semin. Nephrol. – 1998. – Vol. 18, №6. – P. 622–632.
12. Murakami F. Characteristics and mechanism of pyelorenal backflow correlated to renal pelvic pressure // Nip. Hinyokika Gakkai Zasshi. – 1991. – Vol. 82, №3. – P. 372–377.
13. O'Reilly P.H. Obstructive uropathy // Q.J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 46, №4. – P. 295–303.
14. Shokeir A.A. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment // Curr. Opin. Urol. – 2002. – Vol. 12, №4. – P. 263–269.

References

1. Derevjanko I.M., Derevjanko T.I., Aziz Mohammed Bihi, Urologija, 1999, no. 6, pp. 15–18.
2. Kal'f-Kalif Ja.Ja. Vrachebnoe delo, 1941, no. 1, pp. 31–33.
3. Laazer H.F. Klin. Lab. Diagn., 1997, no. 2, pp. 45–46.
4. Lopatkin N.A., Janenko Je.K., Rumjancev V.B., Urologija, 1999, no. 1, pp. 5–8.
5. Matjushichev V.B., Shamratova V.G., Muzafarova D.A., Pulmonologija, 2003, no. 3, pp. 38–40.
6. Shmarov D.A., Lugovskaja S.A., Knjazeva E.S. // Klin. Lab. Diagn, 1997, no. 8, pp. 3–9.
7. Shulutko B.I. Vospalitelnye zabolevanija почек.. SPb.: Renkor, 1998. 256 p.
8. Janenko Je.K., Rumjancev V.B., Safarov R.M., Urologija, 2003, no. 1, p. 17–21.
9. Anderhuber F., Reimann R. Pyelorenal reflux. I. Actual and presumed routes // Morphol. Med. – 1982 – Vol. 2, №2. – P. 109–122.
10. Guariglia A., D'Ecclesiis C., Potenzoni D. Spontaneous extravasation of urine in pyelo-ureteral colic. Etiopathogenetic and clinico-radiologic aspects // Recenti Prog. Med. – 1981. – Vol. 71, №4. – P. 381–399.
11. Klahr S., Morrissey J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy // Semin. Nephrol. – 1998. – Vol. 18, №6. – P. 622–632.
12. Murakami F. Characteristics and mechanism of pyelorenal backflow correlated to renal pelvic pressure // Nip. Hinyokika Gakkai Zasshi. – 1991. – Vol. 82, №3. – P. 372–377.
13. O'Reilly P.H. Obstructive uropathy // Q.J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 46, №4. – P. 295–303.
14. Shokeir A.A. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment // Curr. Opin. Urol. – 2002. – Vol. 12, №4. – P. 263–269.

Рецензенты:

Мидленко В.И., д.м.н., профессор, директор Института медицины экологии и физической культуры УлГУ, г. Ульяновск;

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии УлГУ, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 17.04.2012.

УДК 616.124.2-008.46-07:616.127.8-092.9

АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**Благонравов М.Л., Азова М.М., Ковязин В.А., Бабиченко И.И., Фролов В.А.***ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России,
Москва, e-mail: blagonravovm@mail.ru*

В данной работе изучались интенсивность и возможные механизмы апоптоза кардиомиоцитов левого и правого желудочков сердца при экспериментальном диффузном токсическом поражении миокарда методом TUNEL-анализа и оценки активности каспазы 3. У кроликов моделировали дифтерийную интоксикацию путём внутривенного введения нативного дифтерийного токсина. Далее исследование проводили на сроках 1, 3 и 5 суток. Установлено, что в левом желудочке количество TUNEL-позитивных ядер кардиомиоцитов увеличено на всех сроках эксперимента, однако, активность каспазы 3 достоверно повышалась лишь на 5-е сутки. В правом желудочке количество TUNEL-позитивных ядер увеличивалось на 3-и сутки, а к 5-м суткам возвращалось на уровень контроля. При этом активность каспазы 3 не имела статистически значимого отличия от контроля ни на одном из сроков исследования. Таким образом, при диффузном поражении сердца, обусловленном дифтерийной интоксикацией, в миокарде обоих желудочков активируются апоптотические процессы. Можно предположить, что индукция апоптоза кардиомиоцитов в левом желудочке связана с активацией каспазы 3 лишь на 5-х сутках эксперимента, а в первые 3-е суток, равно как и в правом желудочке на всём протяжении исследования, передача апоптогенного сигнала осуществляется либо за счёт других эффекторных ферментов каспазного каскада, либо посредством некаспазных механизмов.

Ключевые слова: дифтерийная интоксикация, апоптоз, кардиомиоцит, миокард, каспаза, TUNEL**CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS IN EXPERIMENTAL DIFFUSE TOXIC LESION OF THE MYOCARDIUM****Blagonravov M.L., Azova M.M., Koviadin V.A., Babichenko I.I., Frolov V.A.***Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: blagonravovm@mail.ru*

Cardiomyocyte apoptosis rate and its possible mechanisms were studied in the left and right ventricles of the heart in experimental diffuse toxic lesion of the myocardium by TUNEL-assay and evaluation of caspase 3 activity. Diphtheria intoxication was modeled in rabbits by intravenous administration of native diphtheria toxin. Further investigation was performed on days 1, 3 and 5. It was shown that the number of TUNEL-positive cardiomyocyte nuclei was increased at all the investigated terms, however, caspase 3 activity significantly increased on day 5 only. In the right ventricle the number of TUNEL-positive cardiomyocyte nuclei increased on day 3 and returned to the controls by day 5. But caspase 3 activity had no significant difference at any terms. Thus diffuse lesion of the heart caused by diphtheria intoxication is accompanied by activation of apoptotic processes in the myocardium of both ventricles. It can be suggested that cardiomyocyte apoptosis in the left ventricle is induced due to caspase 3 activation as only from day 5. Within the first 3 days in the left ventricle and at all the terms in the right ventricle apoptotic signal transduction is driven either at the expense of some other effector caspases or by non-caspase mechanisms.

Keywords: diphtheria intoxication, apoptosis, cardiomyocyte, myocardium, caspase, TUNEL-assay

Диффузное поражение миокарда, развивающееся чаще всего при миокардитах различной этиологии и кардиомиопатиях, является причиной глубоких расстройств внутрисердечной и системной гемодинамики, обусловленных резким снижением систолической и диастолической функции сердца, а также теми или иными нарушениями проводимости. Поиск непосредственных причин, способствующих снижению количества функционально полноценных клеток миокарда, представляет собой одну из важнейших проблем современных фундаментальных исследований в области кардиологии. В последние годы активно изучаются механизмы, лежащие в основе генетически запрограммированной гибели кардиомиоцитов (КМЦ) при воспалительных и дистрофических заболеваниях сердечной мышцы. Так, в ряде работ показано, что интенсивность апоптоза КМЦ

значительно увеличивается при вирусном миокардите [5, 6, 9, 10]. Также установлена активация апоптотических процессов в миокарде при экспериментальном боррелиозе, вызванном изогенным серотипом *Borrelia turicatae* [8]. Однако, по данным G. Wang et al. [13], при развитии миокардита, обусловленного *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, признаки усиления апоптоза КМЦ отсутствуют. Использование тонких методов детекции маркеров апоптоза позволило ряду авторов выявить роль апоптотических механизмов в развитии дилатационной кардиомиопатии [2, 3, 7], а также аритмогенной правожелудочковой дисплазии [1]. Вопрос об участии запрограммированной гибели КМЦ в патогенезе гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии остаётся малоизученным. Следует отметить, что анализ апоптотических процессов зачастую проводится на осно-

вании какого-либо одного специфического маркера, что не всегда позволяет судить о конкретных молекулярных механизмах, ответственных за данное явление. В настоящей работе предпринимается попытка оценить особенности апоптотической гибели КМЦ при одном из наиболее тяжёлых видов диффузного поражения сердца – дифтерийном миокардите – методом сопоставления данных биохимического и иммуногистохимического исследования.

Цель исследования – изучить интенсивность и возможные механизмы апоптоза КМЦ левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) сердца в динамике экспериментального диффузного токсического поражения миокарда методом TUNEL-анализа и оценки активности каспазы 3.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводили на 32 кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой тела 3–3,5 кг в двух параллельных сериях, каждая из которых включала 4 группы: 1 контрольную (интактные животные) и 3 опытных (диффузное токсическое поражение миокарда, обусловленное дифтерийной интоксикацией, на сроках 1, 3 и 5 сут). Дифтерийную интоксикацию моделировали путём однократного внутривенного введения кроликам нативного дифтерийного токсина в дозе 0,3 DLM (dosis letalis minima), предварительно оттитрованного на морских свинках.

В первой серии исследования проводили иммуногистохимическую оценку апоптоза КМЦ. Каждая группа включала в себя 3 кролика. Образцы миокарда ЛЖ и ПЖ фиксировали в течение 72 часов в 4%-м нейтральном параформальдегиде. Далее проводили обработку материала и заливку в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм изготавливали на микротоме «Slidt-2003» (Германия) и наносили на стёкла с поли-L-лизинным покрытием. Срезы депарафинировали ксилолом и проводили по спиртам нисходящей концентрации. Апоптоз КМЦ оценивали путём постановки реакции TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling) с использованием стандартного набора реактивов Apo-BrdU-INC In Situ DNA Fragmentation Assay Kit (BioVision, США). Препараты докрашивали гематоксилином. Реакция TUNEL считалась положительной при появлении коричневой окраски в ядрах КМЦ. Визуальный анализ препаратов миокарда выполняли с помощью светового микроскопа «Nikon Eclipse E400» при увеличении 400х и видеосистемы «TauVideo» с программой «Tau Морфология» на основе видеокамеры «Watec 221s». При этом анализировали 50 полей зрения в каждом препарате. Количественный анализ интенсивности апоптоза КМЦ выполняли методом расчёта индекса апоптоза, представляющего собой отношение числа TUNEL-положительных ядер КМЦ к общему количеству ядер КМЦ в поле зрения.

Во второй серии исследования определяли активность каспазы 3 в миокарде кроликов. Каждая группа включала в себя 5 кроликов. Ткань миокарда отдельно ЛЖ и ПЖ измельчали в гомогенизаторе WiseTis серии HG-15 с ротором 8 мм при скорости 4500 об/мин.

Для этого использовали среду выделения (20 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM ДТТ), к которой добавляли коктейль ингибиторов протеаз (104 mM AEBSF, 0,08 mM апротинин, 1,5 mM пепстатин А, 2 mM лейпептин, 4 mM бестатин, 1,4 mM E-64) в соотношении 100:1 (все реактивы были произведены фирмой «Sigma», США). Гомогенаты центрифугировали на микроцентрифуге Heraeus fresco 17 (Thermo Electron LED GMBH, Германия) при 15000 g в течение 30 мин при 4°. В полученных супернатантах оценивали активность каспазы 3 колориметрическим методом по скорости расщепления синтетического субстрата Ac-DEVD-pNA (N-ацетил-Асп-Глу-Вал-Асп-нитроанилин, «Sigma», США). Супернатант инкубировали в 96-луночных микропланшетах в течение 95 мин при 37°C в реакционном буфере (20 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM ЭДТА, 5 mM дитиотреитол, 0,1% CHAPS) в двух параллельных пробах, одна из которых содержала 20 нмоль Ac-DEVD-pNA, а другая – 20 нмоль Ac-DEVD-pNA и 2 нмоль специфического ингибитора каспазы 3 Ac-DEVD-CHO. Оптическую плотность регистрировали каждые 10 мин на ИФА-ридере Sunrise (Tecan) при длине волны 405 нм. Активность каспазы 3 рассчитывали по разнице скоростей расщепления субстрата в пробах без ингибитора и в присутствии ингибитора с учетом калибровочной кривой оптической плотности стандарта pNA.

Содержание животных и работа с ними проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Для каждого показателя вычисляли среднее значение, стандартную ошибку среднего. Достоверность отличий рассчитывали на основе t-критерия Стьюдента. Разность считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным иммуногистохимического исследования, в миокарде ЛЖ в контрольной группе отмечается небольшое количество TUNEL-положительных КМЦ. При этом индекс апоптоза составляет 0,14 (рис. 1). На 1-е сутки эксперимента число ядер КМЦ с положительной окраской заметно увеличивается, а индекс апоптоза становится достоверно выше контрольного уровня, достигая 0,2. В последующие сроки исследования (3-и и 5-е сутки) тенденция к росту количества TUNEL-положительных ядер КМЦ сохраняется: индекс апоптоза приобретает значения 0,22 и 0,24 соответственно.

В ПЖ, равно как и в ЛЖ, в контроле количество TUNEL-положительных ядер КМЦ незначительно. Индекс апоптоза также равен 0,14 (рис. 2). На 1-е сутки дифтерийной интоксикации индекс апоптоза достоверно от контрольного уровня не отличается. К 3-м суткам число положительно окрашенных ядер КМЦ увеличивается, что подтверждается статистически значимым повышением индекса апоптоза: он становится равен 0,19. Однако на 5-е сутки число апоптотически изменён-

ных ядер КМЦ существенно уменьшается относительно 3-х суток, а индекс апоптоза возвращается к исходному уровню.

Таким образом, диффузное повреждение миокарда, вызванное воздействием на

сердце дифтерийного токсина, сопровождается увеличением интенсивности апоптоза КМЦ в обоих желудочках сердца, однако, динамика активности апоптотических процессов в ЛЖ и ПЖ отличается.

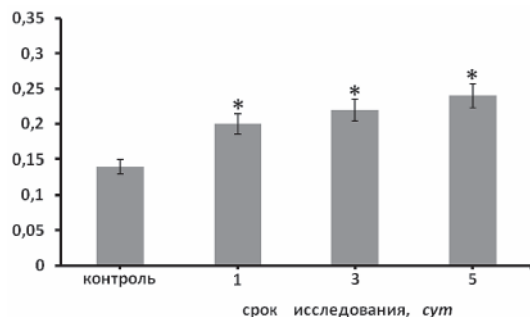


Рис. 1. Индекс апоптоза КМЦ ЛЖ сердца при дифтерийной интоксикации (отношение числа TUNEL-позитивных ядер к общему количеству ядер).

Планки погрешностей – ошибки среднего (в %).
* $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой

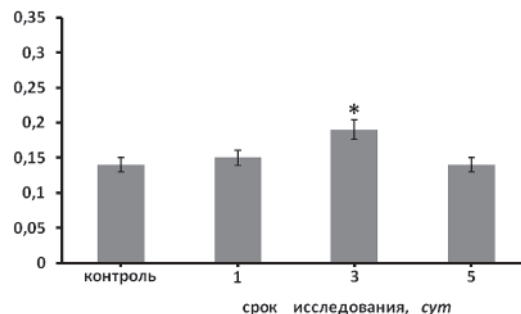


Рис. 2. Индекс апоптоза КМЦ ПЖ сердца при дифтерийной интоксикации (отношение числа TUNEL-позитивных ядер к общему количеству ядер).

Планки погрешностей – ошибки среднего (в %).
* $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Обратимся к данным биохимического исследования апоптоза клеток миокарда ЛЖ и ПЖ. Как видно из результатов, представленных в таблице, в миокарде ЛЖ активность каспазы 3 достоверно повышается

по сравнению с контролем лишь на 5-е сутки эксперимента. При этом в миокарде ПЖ статистически значимого отличия по данному показателю не наблюдается ни на одном из сроков исследования.

Активность каспазы 3 в миокарде желудочков сердца кроликов при дифтерийной интоксикации, нмоль/мин/мл ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ЛЖ	$0,11 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01^*$
ПЖ	$0,09 \pm 0,02$	$0,1 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,02$

Примечание: звёздочкой отмечены показатели, достоверно отличающиеся от контроля при $p \leq 0,05$.

Сравнение результатов эксперимента, полученных в первой и второй сериях, свидетельствует о том, что при дифтерийном поражении сердца усиление фрагментации ДНК в ядрах КМЦ обоих желудочков возможно без активации каспазы 3. Так, в ЛЖ количество TUNEL-позитивных ядер увеличено по сравнению с контрольной группой на всех сроках, тогда как активность каспазы 3 повышается лишь на 5-е сутки. В ПЖ активность каспазы 3 остаётся на уровне контроля на всём протяжении исследования, однако, на 3-и сут наблюдается увеличение ядер КМЦ с положительной реакцией TUNEL.

В связи с этим можно сделать два предположения. Во-первых, активация апоптотических процессов в клетках миокарда может осуществляться, минуя каспазу 3 за счёт иных каспазных ферментов, например, каспазы 7, которая в данном исследовании не определялась. Кроме того, индукция

апоптоза КМЦ может быть обусловлена и некаспазными механизмами. В частности, известно, что под действием апоптогенного сигнала из митохондрий высвобождается фактор AIF (apoptosis inducing factor) [4], активирующий эндонуклазу [4, 11, 12] и способный самостоятельно обеспечивать конденсацию хроматина и фрагментацию нуклеиновых кислот [12].

Заключение

При диффузном поражении сердца, обусловленном дифтерийной интоксикацией, в миокарде обоих желудочков активируются апоптотические процессы. При этом можно предположить, что индукция апоптоза КМЦ в ЛЖ связана с активацией каспазы 3 лишь на 5-х сутках эксперимента, а в первые 3-е суток, равно как и в ПЖ на всём протяжении исследования, передача апоптогенного сигнала осуществляется либо за счёт других эффекторных фермен-

тов каспазного каскада, либо посредством некаспазных механизмов.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Список литературы

1. Цыпленкова В.Г., Воробьев А.А. Ультраструктурная и иммуногистохимическая характеристика механизма гибели кардиомиоцитов при аритмогенной дисплазии правого желудочка // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 6. – С. 3–7.
2. Aharinejad S., Andrukova O., Lucas T., Zuckermann A., Wieselthaler G., Wolner E., Grimm M. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86, № 1. – P. 109–114.
3. Birks E.J., Latif N., Enesa K., Folkvang T., Luong le A., Sarathchandra P., Khan M., Ovaa H., Terracciano C.M., Barton P.J., Yacoub M.H., Evans P.C. // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 79, № 3. – P. 472–480.
4. Daugas E., Nochy D., Ravagnan L., Loeffler M., Susin S.A., Zamzami N., Kroemer G. // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 476, № 3. – P. 118–123.
5. DeBiasi R.L., Robinson B.A., Leser J.S., Brown R.D., Long C.S., Clarke P. // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16, № 11. – P. 901–910.
6. Hu X., Wang H., Lu W., Dong Y., Cheng P. // *J. Tongji Med. Univ.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 256–258.
7. Ibe W., Saraste A., Lindemann S., Bruder S., Buerke M., Darius H., Pulkki K., Voipio-Pulkki L.M. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 160–167.
8. Londoño D., Bai Y., Zückert W.R., Gelderblom H., Cadevid D. // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73, № 11. – P. 7669–7676.
9. Mihatsch K., Nestler M., Saluz H.P., Henke A., Munder T. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, № 1. – P. 108–115.
10. Shen Y., Kan Q.C., Xu W., Chu Y.W., Xiong S.D. // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 1–9.
11. Susin S.A., Daugas E., Ravagnan L., Samejima K., Zamzami N., Loeffler M., Costantini P., Ferri K.F., Irinopoulou T., Prévost M.C., Brothers G., Mak T.W., Penninger J., Earnshaw W.C., Kroemer G. // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192, № 4. – P. 571–580.
12. Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Snow B.E., Brothers G.M., Mangion J., Jacotot E., Costantini P., Loeffler M., Larochette N., Goodlett D.R., Aebersold R., Siderovski D.P., Penninger J.M., Kroemer G. // *Nature.* – 1999. – Vol. 397, № 6718. – P. 441–446.
13. Wang G., Burczynski F., Hasinoff B., Zhong G. // *Microbiology.* – 2002. – Vol. 148, № Pt12. – P. 3955–3959.

References

1. Tsyplenkova V.G., Vorob'ev A.A., *Arkh. Patol.*, 2007, Vol. 69, no. 6, pp. 3–7.

2. Aharinejad S., Andrukova O., Lucas T., Zuckermann A., Wieselthaler G., Wolner E., Grimm M., *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, Vol. 86, no. 1, pp. 109–114.

3. Birks E.J., Latif N., Enesa K., Folkvang T., Luong le A., Sarathchandra P., Khan M., Ovaa H., Terracciano C.M., Barton P.J., Yacoub M.H., Evans P.C., *Cardiovasc. Res.*, 2008, Vol. 79, no. 3, pp. 472–480.

4. Daugas E., Nochy D., Ravagnan L., Loeffler M., Susin S.A., Zamzami N., Kroemer G., *FEBS Lett.*, 2000, Vol. 476, no. 3, pp. 118–123.

5. DeBiasi R.L., Robinson B.A., Leser J.S., Brown R.D., Long C.S., Clarke P., *J. Card. Fail.*, 2010, Vol. 16, no. 11, pp. 901–910.

6. Hu X., Wang H., Lu W., Dong Y., Cheng P., *J. Tongji Med. Univ.*, 2001, Vol. 21, no. 3, pp. 256–258.

7. Ibe W., Saraste A., Lindemann S., Bruder S., Buerke M., Darius H., Pulkki K., Voipio-Pulkki L.M., *Eur. J. Heart Fail.*, 2007, Vol. 9, no. 2, pp. 160–167.

8. Londoño D., Bai Y., Zückert W.R., Gelderblom H., Cadevid D., *Infect. Immun.*, 2005, Vol. 73, no. 11, pp. 7669–7676.

9. Mihatsch K., Nestler M., Saluz H.P., Henke A., Munder T., *Cardiovasc. Res.*, 2009, Vol. 81, no. 1, pp. 108–115.

10. Shen Y., Kan Q.C., Xu W., Chu Y.W., Xiong S.D., *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, 2009, Vol. 8, no. 1, pp. 1–9.

11. Susin S.A., Daugas E., Ravagnan L., Samejima K., Zamzami N., Loeffler M., Costantini P., Ferri K.F., Irinopoulou T., Prévost M.C., Brothers G., Mak T.W., Penninger J., Earnshaw W.C., Kroemer G., *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 4, pp. 571–580.

12. Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Snow B.E., Brothers G.M., Mangion J., Jacotot E., Costantini P., Loeffler M., Larochette N., Goodlett D.R., Aebersold R., Siderovski D.P., Penninger J.M., Kroemer G., *Nature*, 1999, Vol. 397, no. 6718, pp. 441–446.

13. Wang G., Burczynski F., Hasinoff B., Zhong G., *Microbiology*, 2002, Vol. 148, no. Pt12, pp. 3955–3959.

Рецензенты:

Рапопорт С.И., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва;

Тюрин В.В., д.б.н., доцент, и.о. зав. кафедрой генетики, микробиологии и биотехнологии ФГБОУ «Кубанский государственный университет» Минобрнауки России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012.

УДК 612.014.469:616.127:616.36

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ**Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Полозова Э.И., Власова Т.И.,
Ежова О.А., Анашкин С.Г.***ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

Изучены механизмы взаимоотношений кардиальных нарушений и дисфункции печени при эндотоксикозе. Установлено, что одним из ведущих механизмов в каскаде функционально-системных реакций организма при эндотоксикозе является нарушение липидного метаболизма с изменением спектра мембранных фосфолипидов, и как следствие, развитием мембранодеструктивных процессов в печени и миокарде, приводящих к значительным функциональным расстройствам. Показано, что нарушение функционального статуса печени и миокарда вследствие мембранодестабилизирующих явлений обусловлено чрезмерной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов и активизацией фосфолипазных систем. Выявлено, что степень функционально-метаболических нарушений печени и миокарда сопряжена с выраженностью эндотоксикоза.

Ключевые слова: эндотоксикоз, миокард, печень, липиды**THE FUNCTIONAL AND METABOLIC STATUS OF MYOCARDIUM AND LIVER AT ENDOTOXICATION****Vlasov A.P., Leshchankina N. Yu., Polozova E.I., Vlasova T.I., Yezhova O.A., Anashkin S.G.**
Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Mechanisms of relationship of cardiac disturbances and liver dysfunction are studied at endointoxication. It is established that one of leading mechanisms in the cascade of functional and systemic reactions of organism at endointoxication are disturbances of lipide metabolism with change of a range membranous phospholipides, and as a result, development of membranodestruktivny processes in a liver and a myocardium, bringing to appreciable functional disorders. It is shown that disturbance of the functional status of a liver and a myocardium owing to membrane destruction phenomena are caused by an excessive intensification of process of lipids peroxidation and activization of phospholipase systems. It is taped that extent of functional and metabolic disturbances of liver and myocardium are interfaced to expression of an endointoxication.

Keywords: endointoxication, myocardium, liver, lipids

Последние годы характеризуются возрастанием интереса к роли эндотоксикоза в патогенезе и танатогенезе различных по этиологии заболеваний [5, 12]. Одной из наиболее уязвимых к действию повреждающих факторов при эндотоксикозе является сердечно-сосудистая система, осложнения со стороны которой выступают нередко в качестве возможных причин летальности при критических состояниях [4]. Как известно, печени отводится главная роль не только в антиэндотоксиновой защите организма, но также и в метаболизме липидов. Несмотря на то, что взаимосвязь нарушений функций печени, особенно ее липидрегулирующих процессов, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений [7], механизмы взаимоотношений кардиальных нарушений и дисфункции печени при эндотоксикозе еще до конца не раскрыты. В связи с чем целью работы явилось изучение взаимосвязи нарушений функционально-метаболического статуса печени и сердца при эндотоксикозе.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 30 взрослых беспородных собаках, у которых для воспроизведения синдрома эндоген-

ной интоксикации моделировали острый каловый перитонит. Под общим обезболиванием (тиопентал-натрий в дозе 0,04 мг/кг) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного [2]. Через сутки после этой манипуляции выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) животным производили забор венозной крови, релапаротомию, биопсию ткани миокарда, печени. В послеоперационном периоде животным проводили антибактериальную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

Для получения исходных данных (условная норма) были изучены вышеперечисленные показатели у 10 здоровых животных.

Выраженность эндогенной интоксикации (ЭИ) оценивали по следующим показателям: содержание молекул средней массы (МСМ) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 и 280 нм (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994); общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) в сыворотке крови – флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд»; резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности (ИТ) плазмы – по формуле $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$ (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Липиды из ткани миокарда, печени экстрагировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах (Хиггинс Дж.А., 1990). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Активность фосфолипазы A_2 (ФЛА₂) изучали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолина яичного желтка (Трофимов В.А., 1999).

Уровень диеновых конъюгатов оценивали спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Ганстон Ф.Д., 1986); уровень спонтанного малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988); активность супероксиддисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990).

Определяли мочевину, билирубин, креатинин, активность аламинной и аспарагиновой трансаминаз в сыворотке крови (Досон Р. и др., 1991). Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д».

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию r .

Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании острого перитонита у животных в раннем послеоперационном периоде возникал тяжелый синдром ЭИ. Выявлено, что показатели МСМ ($\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм) превосходили норму на 76,19–135,23 и 81,25–154,07% ($p < 0,05$) соответственно, ИТ плазмы крови – на 93,33–306,67% ($p < 0,05$), ЭКА и РСА снижались на 24,61–52,79 и 22,06–48,53% ($p < 0,05$) соответственно.

Как известно, одним из главных проявлений эндотоксикоза является нарушение деятельности сердца, обуславливающее зачастую фатальные осложнения. Проведенная нами оценка электрофизиологических показателей работы сердца при эндотоксикозе свидетельствует о нарушении основных функций сердечной мышцы: автоматизма, возбудимости и проводимости, которые были зарегистрированы в виде изменения интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 11,64–21,58% ($p < 0,05$), уменьшение длительности интервалов RR на 15,91–27,28% ($p < 0,05$), QRS – на 24,32–35,13% ($p < 0,05$), PQ – на 29,16–35,13% ($p < 0,05$), QT – на 20,83–37,50% ($p < 0,05$). Уменьшилась амплитуда основных зубцов на ЭКГ: зубца S на 21,52–26,59% ($p < 0,05$), T – на 36,3–48,87% ($p < 0,05$). Амплитуда зубца Q возросла на фоне выраженного эндотоксикоза на 23,80–87,54% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Также отмечено значительное усиление эктопической активности миокарда: у 85% животных возникли частые желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе у 40% животных регистрировались пробежки наджелудочковой тахикардии. У 60% животных зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии и подъема сегмента ST > 1 мВ. Нарушения ритма, проявления ишемии у животных сохранялись в течение всего периода динамического наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании токсического поражения миокарда при остром перитоните, несмотря на применение дезинтоксикационной терапии (рис. 2).

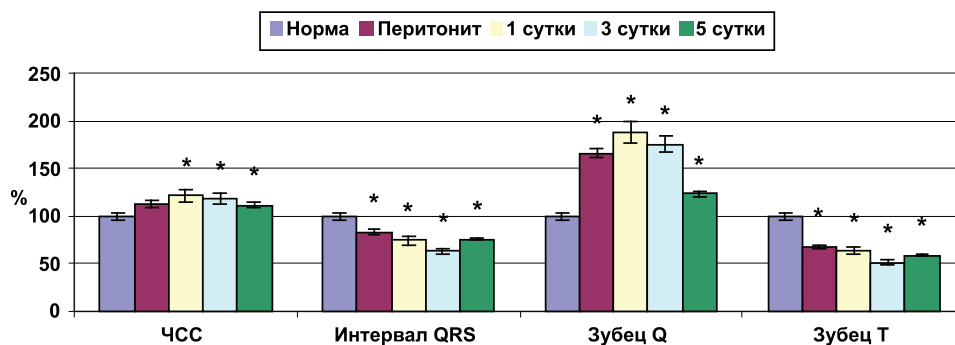


Рис. 1. Показатели электрической активности миокарда при эндогенной интоксикации (* – достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$)

Известно, что тахикардия – один из главных клинических критериев эндотоксикоза любого генеза [1]. Выявленная в проведенных исследованиях сильная положительная корреляционная связь между индексом токсичности плазмы и ЧСС ($r = 0,98$, $p < 0,05$)

свидетельствует о том, что при эндотоксикозе определяющая роль отводится его гидрофобному компоненту, инактивирующемуся, как известно, в основном печени. Таким образом, угнетение функциональной активности печени, особенно ее антиток-

сической функции, является важным фактором ухудшения сердечной деятельности при эндотоксиновой агрессии. Истощение энергетических запасов на фоне увеличения ЧСС приводит к падению сердечного выброса и формированию сердечной недоста-

точности [6], поэтому уменьшение индекса токсичности, а следовательно, улучшение антиоксической функции печени представляется важнейшей задачей патогенетического лечения кардиальных расстройств при эндотоксикозе.

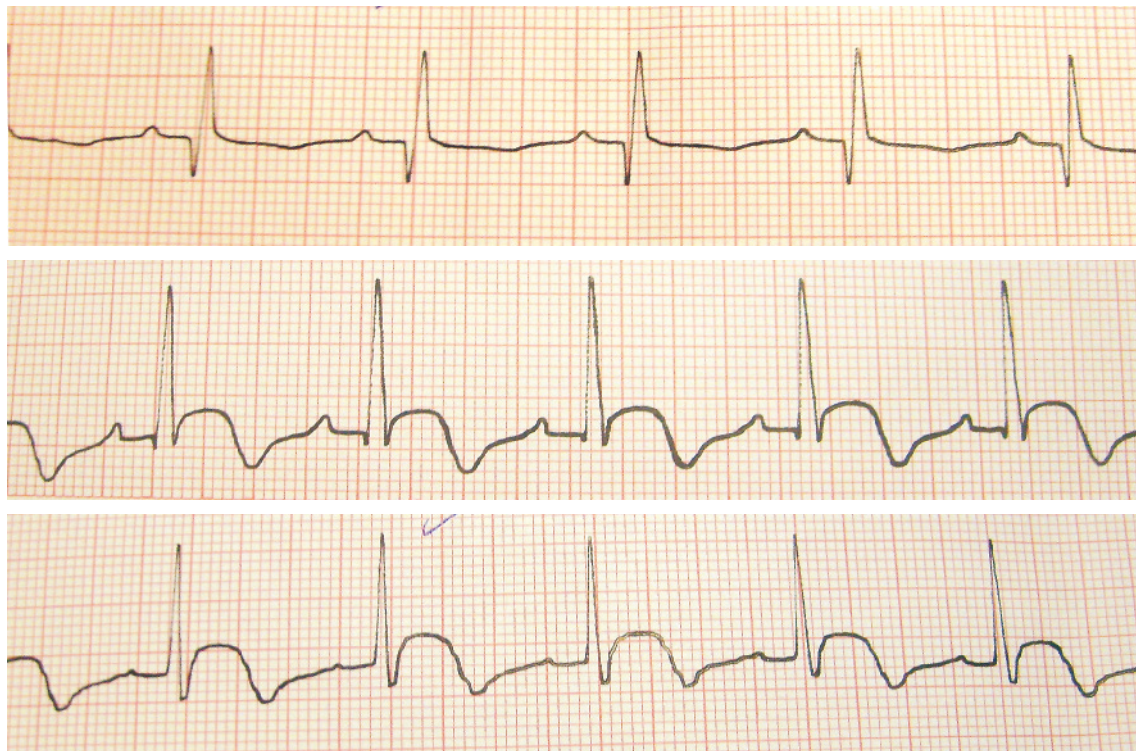


Рис. 2. ЭКГ собаки на первые сутки течения острого перитонита (амплитуда 10 мм/мВ, скорость записи 50 мм/с; признаки трансмуральной ишемии нижней стенки)

Развитие синдрома ЭИ на фоне острого перитонита у животных сопровождалось активизацией процессов перекисного окисления липидов и повышением активности ФлА₂ тканевых структур миокарда. Как известно, перекисное окисление липидов является одним из важнейших механизмов модификации липидного спектра цитомембран [9], что и подтверждено проведенными исследованиями. Качественный и количественный состав липидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе был подвержен

значительным изменениям. В норме для сердечной мышцы характерно высокое содержание холестерина, триацилглицеролов (ТАГ), фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. После операции уменьшился уровень холестерина и суммарных фосфолипидов, в спектре которых особенно снизился уровень сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина, что указывает на изменение жидкостных свойств липидного бислоя кардиомиоцитов и понижение величины суммарного отрицательного заряда (табл. 1).

Таблица 1

Состав фосфолипидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе (%) (M ± m)

Липиды	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Сфингомиелин	6,82 ± 0,34	5,86 ± 0,23	4,22 ± 0,23*	5,01 ± 0,36*	5,82 ± 0,37*
Лизофосфолипиды	0,54 ± 0,01	1,49 ± 0,10*	2,69 ± 0,16*	2,48 ± 0,56*	1,78 ± 0,20*
Фосфатидилхолин	36,45 ± 1,42	37,9 ± 1,02	33,23 ± 1,52*	30,08 ± 1,41*	32,46 ± 1,02*
Фосфатидилсерин	14,33 ± 0,48	11,57 ± 0,48*	9,54 ± 0,62*	7,29 ± 0,42*	5,92 ± 0,12*
Фосфатидилинозит	6,86 ± 0,31	5,88 ± 0,43	7,81 ± 0,47*	8,42 ± 0,39*	8,93 ± 0,63*
Фосфатидилэтноламин	36,37 ± 1,42	37,32 ± 1,03	43,17 ± 1,27*	46,02 ± 3,14*	45,66 ± 3,03*

Примечание: * – достоверность отличий по отношению к норме (при $p < 0,05$).

На этом фоне значительно возрос уровень свободных жирных кислот (СЖК) (на 52,08–171,60%, $p < 0,05$) и лизофосфолипидов (на 229,63–398,24%, $p < 0,05$). Данные изменения указывают на запуск мембранодеструктивных процессов в сердечной мышце. Известно, что рост содержания СЖК и лизофосфолипидов во многом является деструктивным фактором, поскольку эти соединения в больших количествах оказывают дезорганизующий эффект на мембранные структуры клеток, а, следовательно, на их функциональную активность [3].

При эндотоксикозе значительно ограничиваются возможности естественных механизмов детоксикации, важнейшим компонентом которых выступает монооксигеназная детоксицирующая система печени. Ранее показано [3], что при эндотоксикозе перитонеального генеза в значительной мере нарушается функциональное состояние печени вследствие повреждения тканей органа токсическими субстанциями на фоне ацидоза и метаболических расстройств. В проведенных исследованиях отмечено существенное нарушение функциональной активности печени, которое проявилось в снижении ее детоксикационной и пигментрегулирующей функций. Наблюдался рост содержания токсических продуктов азотистого обмена: уровень креатинина в плазме крови возрос на 29,73–82,70% ($p < 0,05$), билирубина – на 28,53–60,07% ($p < 0,05$), значительно увеличилась активность в плазме

крови внутриклеточных ферментов: уровень аспарагиновой трансаминазы возрос на 56,98–102,15%, аланиновой трансаминазы – на 70,40–110,34% ($p < 0,05$), что свидетельствует о прогрессировании цитолитического синдрома в печени.

На фоне выраженного синдрома ЭИ отмечено значительное увеличение интенсивности перекисного окисления липидов тканевых структур печени: возрастал уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (на 168,42–239,47 и 65,87–134,39% ($p < 0,05$) соответственно), активность СОД снижалась на 31,67–44,17% ($p < 0,05$), активность фосфолипазы A_2 возросла на 56,78–149,67% ($p < 0,05$). Выраженность процессов перекисного окисления липидов тканевых структур печени имела высокую положительную корреляционную связь с интенсивностью ЭИ.

Усиление процессов перекисидации липидов, в свою очередь, привело к дестабилизации липидного спектра тканевых структур печени, что проявлялось в снижении содержания суммарных фосфолипидов на 25,72–34,17% ($p < 0,05$) и увеличении удельного веса фракций свободных жирных кислот (на 58,47–108,47%, $p < 0,05$), моноацилглицеролов (МАГ) и триацилглицеролов (на 10,87–33,71 и 43,72–57,33%, $p < 0,05$ соответственно), эфиров холестерина (ЭХС) – на 32,74–43,46% ($p < 0,05$) при отсутствии существенной динамики со стороны диацилглицеролов (ДАГ) (рис. 3).

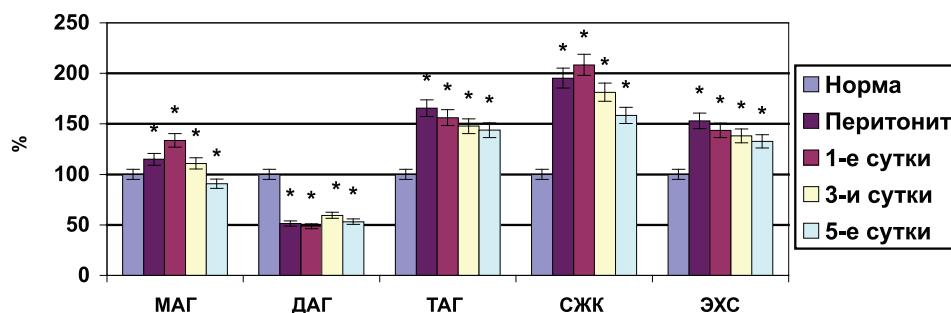


Рис. 3. Состав липидов тканевых структур печени при эндотоксикозе (* – достоверность отличия показателей по отношению к норме при $p < 0,05$)

Качественный состав фосфолипидной матрицы биомембран тканевых структур печени также претерпевал значительные изменения: снижался уровень сфингомила (на 37,94–44,5%, $p < 0,05$) и фосфатидилхолина (на 15,37–33,72%, $p < 0,05$), возрастал уровень фосфатидилинозита (на 34,15–50,24%, $p < 0,05$), фосфатидилэтаноламина (на 26,35–47,6%, $p < 0,05$), но особенно увеличился уровень лизофосфолипидов (на 802,14–1668,72%, $p < 0,05$), обладающих сильным мембранодестаби-

лизирующим действием (табл. 2). Такие изменения фосфолипидного спектра цитомембран клеточных структур печени могут приводить к изменению жесткости биомембран, активности мембранно-связанных ферментов, а следовательно, к нарушению функций клеток печени.

Дислипидные явления в ткани печени регистрировались уже с первых суток развития перитонита и коррелировали с выраженностью эндотоксикоза и показателями печеночной дисфункции ($r = 0,77–0,96$).

Таблица 2

Состав фосфолипидов тканевых структур печени при эндотоксикозе (%) ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Норма	Перитонит (операция)	Послеоперационный период		
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Лизофосфо-липиды	I	0,48 ± 0,01	7,65 ± 0,26*	8,49 ± 0,22*	6,12 ± 0,43*	4,33 ± 0,82*
Сфингомиелин	I	16,47 ± 0,33	9,22 ± 0,51*	7,69 ± 0,35*	9,14 ± 0,12*	10,22 ± 0,26*
Фосфатидил-холин	I	41,96 ± 3,10	30,49 ± 1,52*	25,48 ± 1,44*	27,81 ± 1,32*	35,51 ± 1,46*
Фосфатидил-серин	I	5,46 ± 0,78	10,68 ± 0,56*	10,92 ± 0,45*	9,88 ± 0,46*	10,34 ± 0,41*
Фосфатидил-инозит	I	8,08 ± 0,45	9,34 ± 0,58	8,02 ± 0,52	10,84 ± 0,36*	12,14 ± 0,54*
Фосфатидил-этаноламин	I	25,04 ± 1,13	32,35 ± 1,03*	36,96 ± 1,73*	34,46 ± 1,34*	31,64 ± 1,64*

Примечание: * – достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$.

Заключение

Полученные результаты исследований свидетельствуют о тесных взаимодействиях функции печени и миокарда ($r = 0,64-0,98$) при эндотоксикозе, причем ослабление анти-токсической функции печени сопровождается не только интенсификацией перекисного окисления липидов и ухудшением липидного спектра в тканях органа, но и миокарда. Интенсификация перекисного окисления липидов, активизация фосфолипазных систем, мембранодеструктивные процессы, проявляющиеся в изменении спектра фосфолипидов в тканях миокарда, выявленном в ходе проведенных исследований, безусловно, являются основным патогенетическим «субстратом» нарушения функционирования кардиомиоцитов, появления миокардиальной недостаточности, которая при отсутствии должной коррекции может привести к развитию фатальных осложнений [10].

Наблюдавшееся на протяжении всего периода эксперимента ухудшение функции не только печени, как главного органа антиоксидантной защиты, но и сердца, свидетельствует о системности поражений при эндогенной интоксикации [8, 11]. Указанный фактический материал диктует необходимость своевременной коррекции возникших нарушений липидного обмена с целью предупреждения развития полиорганной недостаточности, одним из грозных проявлений которой является токсическая кардиомиопатия.

Список литературы

- Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 36–40.
- Власов А.П. Модель экспериментального перитонита // Мордовский университет, 1991. – Деп. в ВИНТИ. 05.04.91, № 1479 – В. 91.
- Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008. – 373с.
- Еремич П.А., Михин В.П., Сумин С.А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5(18). – С. 165–169.
- Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
- Марков Д.Е., Новочадов В.В. Миокард при эндотоксикозе: механизмы и морфофункциональные проявления вторичного повреждения // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 5. – С. 45–48.

7. Петухов В.А., Крюков А.И., Петухова Н.А. Липидный дистресс-синдром Савельева: результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования // Трудный пациент. – 2004. – № 2(4). – С. 3–10.

8. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: Коста, 2009. – 479с.

9. Babior B.M. Oxidative Stress and Molecular Biology of Antioxidant Defenses // Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 1997. – P. 737–783.

10. Fernandes D., Duma D., Assreuy J. Steroides and nitric oxide in sepsis Front // Biocscie. – 2008. – № 13. – P. 1698–1710.

11. Halonen A.I., Leppantemi F.R., Pettila V. Multiple organ disfunction associated with severe acute pancreatitis // Crit. Care Mod. – 2002. – Vol. 30 (6). – P. 1274–1279.

12. Marshall J.C. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis // Nat. Rev. Drug Discov. – 2003. – № 2(5). – P. 391–405.

References

- Afanas'eva A.N., Dem'janov S.V., Repin A.N. *Laboratornaya ocenka jendogennoj intoksikacii u bol'nyh infarktom miokarda* // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2007. no 3. pp. 36–40.
- Vlasov A.P. *Model' jeksperimental'nogo peritonita* // Morдовский университет, 1991. Dep. v VINITI. 05.04.91, no. 1479 Vol. 91.
- Vlasov A.P., Krylov V.G., Tarasova T.V. *Lipidmodificirujij komponent v patogeneticheskoj terapii*. M.: Nauka; 2008. 373 p.
- Eremich P.A., Mihin V.P., Sumin S.A. *Umen'shenie toksicheskogo povrezhdenija miokarda pri lechenii sindroma jendogennoj intoksikacii* // Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2008. no 5(18). pp. 165–169.
- Karjakina E.V., Belova S.V. *Molekuly srednej massy kak integral'nyj pokazatel' metabolicheskix narushenij (obzor literatury)* // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2004. no 3. pp. 3–8.
- Markov D.E., Novochadov V.V. *Miokard pri jendotoksikoze: mehanizmy i morfofunkcional'nye javlenija vtorichnogo povrezhdenija* // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2003. – no 5. pp. 45–48.
- Petuhov V.A., Krjukov A.I., Petuhova N.A. *Lipidnyj distress-sindrom Savel'eva: rezul'taty mnogocentrovogo placebo-kontroliruemogo issledovanija* // Trudnyj pacient. 2004. no 2(4). pp. 3–10.
- Povzun S.A. *Vazhnejšie sindromy: patogenez i patologicheskaja anatomija*. Spb.: Kosta, 2009. 479 p.
- Babior B.M. *Oxidative Stress and Molecular Biology of Antioxidant Defenses* // Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1997. pp. 737–783.
- Fernandes D., Duma D., Assreuy J. *Steroides and nitric oxide in sepsis* Front // Biocscie. 2008. no. 13. pp. 1698–1710.
- Halonen A.I., Leppantemi F.R., Pettila V. *Multiple organ disfunction associated with severe acute pancreatitis* // Crit. Care Mod. 2002. Vol. 30 (6). pp. 1274–1279.
- Marshall J.C. *Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis* // Nat. Rev. Drug Discov. 2003. no. 2(5). pp. 39105.

Рецензенты:

Смолякина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012.

УДК 612.014.469:616.127

ВОЗМОЖНОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

**Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Власов А.П., Полозова Э.И.,
Власова Н.А., Ежова О.А.**

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Изучены патогенетические основы токсического поражения миокарда при остром перитоните. Установлено, что развитие токсического поражения миокарда при остром перитоните сопряжено с мембрано-дестабилизирующими явлениями в тканях миокарда, характеризующимися изменением состава основных мембранообразующих фракций липидов и увеличением уровня липидов, обладающих хаотропным действием (лизолфосфолипидов и свободных жирных кислот). Показано, что эндогенная интоксикация, формирующаяся при остром перитоните, сопровождается значительным нарушением функционально-метаболического статуса миокарда, причем степень мембрано-дестабилизирующих явлений в нем сопряжена с выраженностью эндотоксикоза. Применение препарата с антиоксидантной активностью этоксида в терапии эндотоксикоза способствует коррекции липидного спектра кардиомиоцитов, что предупреждает прогрессирование мембрано-деструктивных явлений в тканевых структурах сердечной мышцы. Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда на фоне этоксида сопровождается улучшением функциональной активности миокарда, уменьшением проявлений токсической кардиомиопатии.

Ключевые слова: эндотоксикоз, миокард, липиды, этоксидол

THE POSSIBILITIES OF DECREASE OF MYOCARDIUM TOXIC LESION AT ENDOTOXICATION

Vlasova T.I., Leshchankina N.Y., Vlasov A.P., Polozova E.I., Vlasova N.A., Yezhova O.A.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Pathogenetic bases of myocardium toxic lesion are studied at acute peritonitis. It is established that development of myocardium toxic lesion at acute peritonitis is interfaced to the membrane destabilization phenomena in the myocardium tissues, being characterized change of structure of the main membrane fractions of lipids and augmentation of level of the lipids possessing blasting action (lisophospholipide and free fat acids). It is shown that the endogenous intoxication which is forming at acute peritonitis, is accompanied by appreciable disturbance of the functional and metabolic status of a myocardium, and degree of the membrane destabilization phenomena in it is interfaced to expression of an endointoxication. Preparation application with antioxidatic activity etoxidolum in therapy of an endointoxication promotes correction of a lipide range of cardiomyocytes that prevents advance of the membrane destruction phenomena in fabric structures of a cardiac muscle. Normalization of a phospholipide range of cytomembranes of a myocardium against etoxidolum is accompanied by improvement of functional activity of a myocardium, decrease of implications of a toxic cardiomyopathy.

Keywords: endointoxication, myocardium, lipids, etoxidolum

При эндотоксикозе миокард становится мишенью вторичного повреждения с комплексом морфофункциональных изменений, описываемых собирательным понятием «дисметаболическая (токсическая) кардиомиопатия» [4, 6]. Именно появление дисметаболической кардиомиопатии, сопровождающейся нарушениями ритма и сердечной недостаточностью, не только существенно ухудшает прогноз эндотоксикоза, но и приводит нередко к летальному исходу [3]. Известно, что перекисное окисление липидов является одним из важнейших механизмов модификации липидного спектра и, следовательно, функциональной активности кардиомиоцитов [2, 7]. Но, несмотря на расширение знаний об эндотоксикозе, проблема патогенетических механизмов токсического поражения миокарда еще далека от разрешения. Необходимо детальное изучение взаимосвязи кардиальных расстройств не только с выраженностью эндотоксикоза, но и с мембрано-дестабили-

зирующими явлениями, которые обусловлены интенсивностью свободнорадикальных реакций. Целью работы явилось изучение патогенетической взаимосвязи проявлений эндотоксикоза с изменениями фосфолипидного состава цитомембран миокарда и кардиальными расстройствами.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных половозрелых собаках ($n = 30$) обоего пола массой от 8,7 до 12,3 кг, которым моделировали острый каловый перитонит по способу профессора А.П. Власова (1991) [1]. Собакам под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (0,04 мг/кг массы тела) в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела. Через сутки выполняли срединную лапаротомию, оценивали выраженность патологических изменений в брюшной полости, проводили санацию брюшной полости, шов раны.

В послеоперационном периоде животным проводили антибактериальную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионную терапию

(внутривенные введения 5%-го раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) животным производили релaparотомию, биопсию ткани миокарда, осуществляли забор крови, исследовали гидрофильные и гидрофобные показатели эндотоксикоза, качественный и количественный состав липидов цитомембран миокарда, функциональное состояние сердца (электрокардиография). В опытной группе животных в комплексную терапию включали антиоксидант этоксидол (5%-й раствор этоксида из расчета 10 мг/кг массы).

Для получения исходных данных (условная норма) были изучены вышеперечисленные показатели у 10 здоровых животных.

Выраженность эндогенной интоксикации (ЭИ) оценивали по следующим показателям: содержание молекул средней массы (МСМ) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 и 280 нм (Пикиза О.И., Шакирова Л.З., 1994); общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) в сыворотке крови – флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд»; резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности (ИТ) плазмы – по формуле $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$ (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Липиды из тканей миокарда экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали их методом тонкослойной хроматографии: полярные фосфолипиды разделяли на пластинках фирмы «Merk» на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинках для обращеннофазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ липидов проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭКЭТ-01-«Р-Д».

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную зависимость оценивали по коэффициенту г.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что модель острого перитонита оказалась адекватной для решения поставленных задач. У животных развивался синдром ЭИ. Показатели МСМ ($\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм) существенно превосходили норму на 76,19–135,23 и 81,25–154,07% ($p < 0,05$) соответственно. Возрастало содержание гидрофобных токсинов в плазме крови: уровень ЭКА и РСА снижался относительно нормы на 24,61–52,79 и 22,06–48,53% ($p < 0,05$) соответственно. ИТ плазмы возрос на 93,33–306,67% ($p < 0,05$).

При ЭИ отмечено нарушение электрофизиологических параметров сердечной мышцы. Зарегистрированы изменения про-

должительности основных интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение частоты сердечных сокращений на 11,64–21,58% ($p < 0,05$), уменьшение длительности интервалов RR на 15,91–27,28% ($p < 0,05$), QRS – на 24,32–35,13% ($p < 0,05$), PQ – на 29,16–35,13% ($p < 0,05$), QT – на 20,83–37,50% ($p < 0,05$). Вышеперечисленные изменения подтверждали нарушение автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы при эндотоксикозе, причем максимальное их ухудшение происходило на первые сутки послеоперационного наблюдения, что нами связано с хирургической агрессией. Отклонения показателей ЭКГ коррелировали с выраженностью эндогенной интоксикации (рисунок).

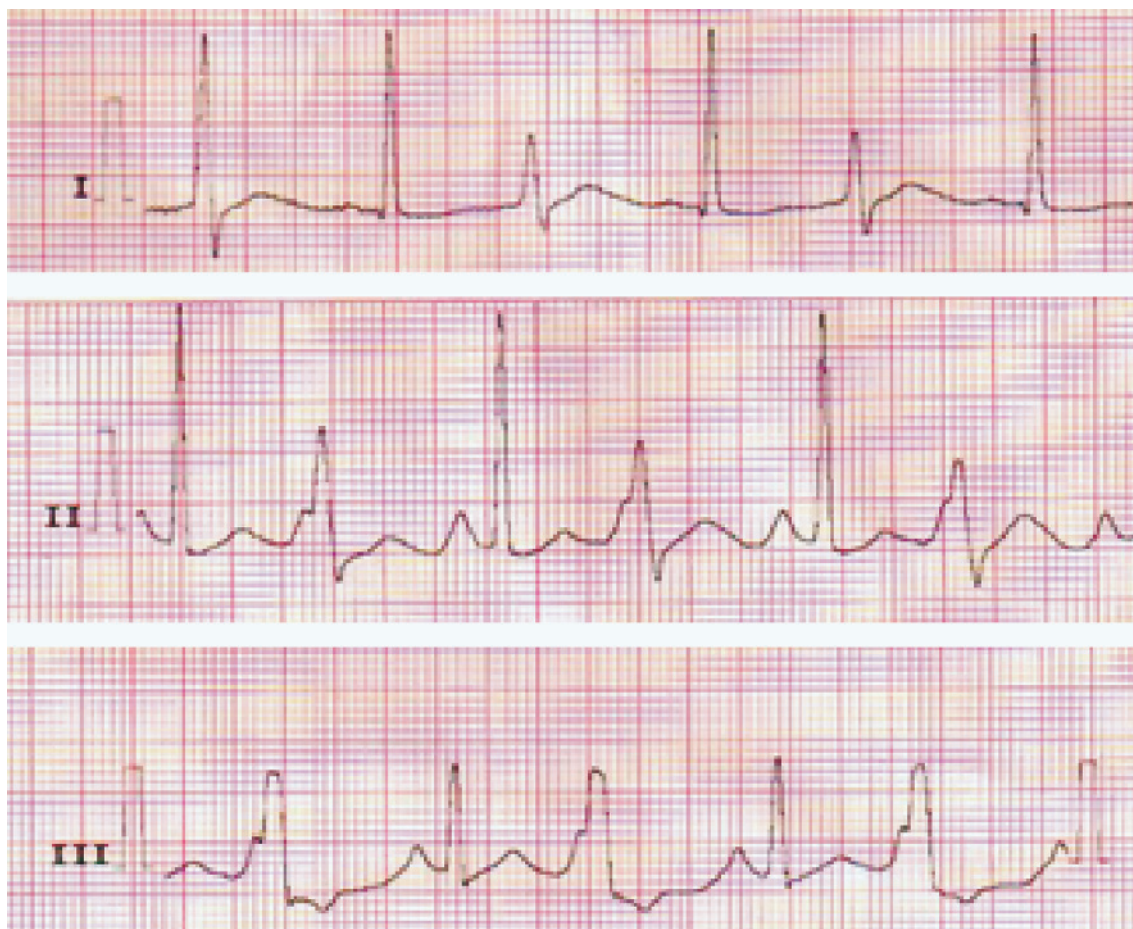
Отмечено усиление эктопической активности миокарда на фоне перитонеального эндотоксикоза: у 85% животных зарегистрированы как наджелудочковые, так и желудочковые экстрасистолы (рисунок), в том числе в 40% случаев регистрировались пробежки наджелудочковой тахикардии; в ряде случаев отмечались преходящие блокады АВ-проводения. У 60% животных было зарегистрировано появление депрессии сегмента ST на ЭКГ, что свидетельствует об ухудшении субэндокардиального кровотока сердечной мышцы.

При исследовании корреляционных связей между показателями ЭИ и электрофизиологическими параметрами работы сердца обнаружены сильные положительные корреляционные связи между содержанием МСМ и частотой сердечных сокращений, индексом токсичности плазмы и частотой сердечных сокращений. Выявлено, что между показателями эффективной концентрации альбумина, резерва связывания альбумина и интервалами ЭКГ имеются более устойчивые корреляционные связи, чем между содержанием молекул средней массы и интервалами ЭКГ ($r = 0,72-0,96$, $p < 0,05$), что доказывает большую прогностическую значимость для определения выраженности эндотоксикоза именно гидрофобных показателей эндотоксикоза.

Известно, что тахикардия является одним из главных клинических критериев эндотоксикоза любого генеза [5]. Истощение энергетических запасов на фоне увеличения частоты сердечных сокращений приводит к падению сердечного выброса и формированию сердечной недостаточности.

Проведенные исследования свидетельствуют о значительной модификации липидных компонентов биомембран кардиомиоцитов, которая является основой для поддержания жидкостного состояния мембраны и функциональной активности клеток. Значительно возрос уровень

лизофосфолипидов на 229,63–398,24 % ($p < 0,05$), свободных жирных кислот – на 52,08–171,60 % ($p < 0,05$), снизился уровень суммарных фосфолипидов на 11,93–89,72 % ($p < 0,05$), фосфатидилхолина – на 8,85–17,54 % ($p < 0,05$) (табл. 1).



ЭКГ собаки контрольной группы на первые сутки течения острого перитонита (амплитуда 10 мм/мВ, скорость записи 50 мм/с; нарушение ритма по типу частой экстрасистолы (бигеминия))

Таблица 1

Состав фосфолипидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе (%) ($M \pm m$)

Липиды	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Сфингомиелин	$6,82 \pm 0,34$	$5,86 \pm 0,23$	$4,22 \pm 0,23^*$	$5,01 \pm 0,36^*$	$5,82 \pm 0,37^*$
Лизофосфолипиды	$0,54 \pm 0,01$	$1,49 \pm 0,10^*$	$2,69 \pm 0,16^*$	$2,48 \pm 0,56^*$	$1,78 \pm 0,20^*$
Фосфатидилхолин	$36,45 \pm 1,42$	$37,9 \pm 1,02$	$33,23 \pm 1,52^*$	$30,08 \pm 1,41^*$	$32,46 \pm 1,02^*$
Фосфатидилсерин	$14,33 \pm 0,48$	$11,57 \pm 0,48^*$	$9,54 \pm 0,62^*$	$7,29 \pm 0,42^*$	$5,92 \pm 0,12^*$
Фосфатидилинозит	$6,86 \pm 0,31$	$5,88 \pm 0,43$	$7,81 \pm 0,47^*$	$8,42 \pm 0,39^*$	$8,93 \pm 0,63^*$
Фосфатидилэтаноламин	$36,37 \pm 1,42$	$37,32 \pm 1,03$	$43,17 \pm 1,27^*$	$46,02 \pm 3,14^*$	$45,66 \pm 3,03^*$

Примечание: * – достоверность отличий по отношению к норме (при $p < 0,05$).

Известно, что рост содержания лизофосфолипидов и свободных жирных кислот является деструктивным фактором, поскольку эти соединения в больших количествах оказывают дезорганизующий эффект на мембранные структуры клеток органов, приводя к окислительной моди-

фикации [2]. Кроме того, недоокисленные жирные кислоты оказывают еще ряд отрицательных эффектов на миокард: их накопление блокирует окисление глюкозы при реперфузии ишемизированного миокарда, а ацилкарнитин вызывает контрактуру ишемизированного миокарда [8]. В связи

с этим важнейшей задачей коррекции метаболизма миокарда, находящегося в условиях эндотоксикоза, является нормализация фосфолипидного спектра биомембран кардиомиоцитов, особенно снижение уровня лизофосфолипидов, ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальные мембраны.

Для решения этой задачи во второй экспериментальной группе животным для лечения перитонита включали новое производное 3-оксипиридина этоксидол, которое обладает антиоксидантным эффектом. На фоне его использования отмечено существенное снижение выраженности синдрома ЭИ: по сравнению с контролем зарегистрировано уменьшение в плазме крови содержания гидрофильных токсических продуктов на 15,09–34,33 % ($p < 0,05$), отмечен рост ЭКА, РСА, уменьшение ИТ плазмы. Указанные положительные изменения на фоне применения этоксидола регистрировались с первых суток терапии.

Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда привела к улучшению показателей его электрофизиологической активности. Отмечено уменьшение по сравнению с контролем частоты сердечных сокращений на 12,84–13,94 % ($p < 0,05$), увеличение продолжительности интервалов RR на 11,76–13,51 % ($p < 0,05$), QRS – на 16,07–22,53 % ($p < 0,05$), PQ – на 17,14–31,08 % ($p < 0,05$), QT – на 15,78–26,67 %

($p < 0,05$). Положительные изменения данных параметров регистрировались в основном с первых суток применения этоксидола.

Отмечено снижение эктопической активности миокарда на фоне применения этоксидола. Так, к окончанию эксперимента у 25 % животных регистрировались желудочковые экстрасистолы, лишь у 10 % животных – пробежки наджелудочковой тахикардии. Нарушения проведения импульса не было зарегистрировано. Положительная динамика отмечена также в отношении ишемических изменений в миокарде: к пятым суткам экспериментального исследования количество эпизодов депрессии сегмента ST регистрировалось лишь у 20 % животных.

Использование этоксидола позволило снизить выраженность мембранодеструктивных явлений в ткани миокарда: отмечалось уменьшение уровня моноацилглицеролов, диацилглицеролов и свободных жирных кислот относительно контроля на 26,45–42,38, 16,62 и 18,67–29,05 % ($p < 0,05$) соответственно. Возросло содержание суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и сфингомиелина. Удельный вес лизоформ фосфолипидов, фосфатидилинозита и фосфатидилэтаноламина в тканевых структурах миокарда уменьшался по сравнению с контролем на 26,97–40,32, 16,51–28,94 и 10,45–17,67 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Состав липидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе на фоне применения этоксидола (%) ($M \pm m$)

Липиды	Группа	Норма	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Суммарные фосфолипиды	I	27,46 ± 1,43	24,52 ± 1,81*	23,79 ± 1,56*	24,18 ± 1,42*
	II	27,46 ± 1,43	26,08 ± 1,22	26,38 ± 1,25	27,84 ± 1,36
Моноацилглицеролы	I	3,01 ± 0,38	4,65 ± 0,72*	5,96 ± 0,62*	5,45 ± 0,28*
	II	3,01 ± 0,38	3,42 ± 0,21*	3,51 ± 0,38*	3,14 ± 0,65
Холестерол	I	27,42 ± 1,65	28,57 ± 2,07	26,13 ± 2,40	26,58 ± 2,55
	II	27,42 ± 1,65	28,26 ± 2,11	26,54 ± 2,37	26,77 ± 2,29
Эфиры холестерина	I	15,36 ± 0,37	10,36 ± 0,72*	9,02 ± 0,58*	9,97 ± 0,80*
	II	15,36 ± 0,37	11,43 ± 0,26*	10,58 ± 0,17*	11,87 ± 0,32
Диацилглицеролы	I	5,50 ± 0,32	6,83 ± 0,42*	6,57 ± 0,33	6,68 ± 0,34*
	II	5,50 ± 0,32	5,86 ± 0,12	5,45 ± 0,17	5,57 ± 0,43
Свободные жирные кислоты	I	3,84 ± 0,38	10,43 ± 0,83*	8,78 ± 0,34*	5,84 ± 0,39*
	II	3,84 ± 0,38	7,67 ± 0,28*	6,23 ± 0,18*	4,75 ± 0,33*
Триаилглицеролы	I	20,34 ± 2,36	25,03 ± 1,42*	26,34 ± 1,40*	22,36 ± 1,38
	II	20,34 ± 2,36	22,27 ± 1,22	21,45 ± 1,34	19,79 ± 1,43

Примечания: I – контрольная группа, II – опытная группа, * – достоверность отличий по отношению к исходным данным (при $p < 0,05$), жирный шрифт – достоверность отличий между контрольной и опытной группами.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что в патогенезе развития токсического поражения миокарда при перитоните определяющую роль играют мембранодестабилизирующие явления, которые характеризуются дестабилизацией липидного спектра его тканевых структур. Детерминирующими проявлениями в развитии модификаций качественного и количественного состава липидов тканевых структур миокарда выступили снижение содержания суммарных фосфолипидов и накопление детергентных форм липидов (лизофосфолипидов и свободных жирных кислот). На фоне выраженного эндотоксикоза миокард, как мишень вторичного поражения, характеризуется изменением функциональных показателей, появлением нарушений ритма сердечной деятельности и ухудшения кровоснабжения.

Этоксидол при включении в схему терапии острого перитонита эффективно ограничивает прогрессирование токсических поражений клеточных мембран кардиомиоцитов с первых суток лечения. Как показали исследования, применение антиоксиданта при эндотоксикозе за счет мембранопротекторного эффекта приводит к коррекции функционального состояния сердца, а также ограничивает ЭИ.

Таким образом, антиоксидант этоксидол предупреждает развитие (прогрессирование) мембранодеструктивных процессов в тканевых структурах сердца при эндогенной интоксикации, что определено его липидрегулирующей способностью, проявляющейся в коррекции количественного и качественного состава мембранных липидов клеток. Липидрегулирующий эффект препарата обуславливал восстановление функциональной активности сердца.

Выводы

1. Эндогенная интоксикация сопровождается значительным нарушением функционально-метаболического статуса миокарда, причем степень мембранодестабилизирующих явлений в нем сопряжена с выраженностью эндотоксикоза.

2. Применение препарата с антиоксидантной активностью этоксида в терапии эндотоксикоза способствует коррекции липидного спектра кардиомиоцитов, что предупреждает прогрессирование мембранодеструктивных явлений в тканевых структурах сердечной мышцы.

3. Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда на фоне этоксида при эндогенной интоксикации сопровождается улучшением функциональной активности миокарда, уменьшением проявлений токсической кардиомиопатии. Положи-

тельный липидрегулирующий эффект этоксида проявляется с первых суток терапии.

Список литературы

1. Власов А.П. Модель экспериментального перитонита // Мордовский университет, 1991. – Деп. в ВИНТИ. 05.04.91, № 1479 – В. 91.
2. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: Красный Октябрь, 2004. – С. 316.
3. Еремин П.А., Михин В.П., Сумин С.А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при появлении синдрома эндогенной интоксикации // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 6. – С. 30–34.
4. Зарипова И.В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитотоксической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 23 с.
5. Марков Д.Е., Новочадов В.В. Миокард при эндотоксикозе: механизмы и морфофункциональные проявления вторичного повреждения // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 5. – С. 45–48.
6. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: Коста, 2009. – 479 с.
7. Higaki A., Ninomiya H., Sayi M. Protective effect of neurotrophin against lipopolysaccharide-induced hypotension and lethality linked to suppression of inducible nitric oxide synthase induction // Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 329–335.
8. Scarda I., Klincare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // Proc. Latvian Acad. Sci., B. – 2001. – Vol. 55, № 2–3. – P. 73–79.

References

1. Vlasov A.P. Model' jeksperimental'nogo peritonita // Mordovskij universitet, 1991. Dep. v VINITI. 05.04.91, no. 1479 Vol. 91.
2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Tarasova T.V. Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom pri pankreatite. – Saransk: Krasnyj Oktjabr', 2004. pp. 316.
3. Eremin P.A., Mihin V.P., Sumin S.A. Umen'shenie toksicheskogo povrezhdeniya miokarda pri pojavlenii sindroma jendogennoj intoksikacii // Vestnik intensivnoj terapii. 2005. no 6. pp. 30–34.
4. Zaripova I.V. Jendogennaja intoksikacija v formirovanii patologii serdca, vyzvannoj komponentami citotoksicheskoj terapii // Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2008. 23 p.
5. Markov D.E., Novochadov V.V. Miokard pri jendotoksikoze: mehanizmy i morfofunkcional'nye projavleniya vtorichnogo povrezhdeniya // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2003. no 5. pp. 45–48.
6. Povzun S.A. Vazhnejshie sindromy: patogenezy i patologicheskaja anatomija. Spb.: Kosta, 2009. 479 p.
7. Higaki A., Ninomiya H., Sayi M. Protective effect of neurotrophin against lipopolysaccharide-induced hypotension and lethality linked to suppression of inducible nitric oxide synthase induction // Jpn. J. Pharmacol. 2001. Vol. 86. no. 3. pp. 329–335.
8. Scarda I., Klincare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // Proc. Latvian Acad. Sci., B. – 2001. Vol. 55. no. 2–3. pp. 73–79.

Рецензенты:

Смолякина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012.

УДК 617.7- 615.47-114:616-07-08

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЗЕЛЕНОГО ЛАЗЕРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНОГО СУБГИАЛОИДНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Волков А.А., Анафьянова Т.В., Карамчакова Л.А.*ГБУЗ РХ «Офтальмологическая клиническая больница имени Н.М. Ожежкина»,
Абакан, e-mail:odegkina@yandex.ru*

Проведено описание клинического случая и сравнение результатов лечения с данными других авторов по использованию Nd: YAG лазеров с длиной волны 1064 нм. Установлено, что в зеленом спектре воздействие на заднюю гиалоидную мембрану менее травматично, что обеспечивает полную эвакуацию крови в витреальную полость, отсутствие повреждения сетчатки и нарушения офтальмотонуса. Так как воздействие на глаз среднего спектра излучения с меньшей суммарной энергией не оказывает дополнительного повреждения сетчатки, в отличие от инфракрасного спектра, мы можем подтвердить, что именно это влияние и обеспечивает реабилитацию больных в ранние сроки после дренирования субгиалоидного кровоизлияния. Результаты клинического использования данного метода в практике показали, что к несомненным достоинствам задней лазерной гиалоидотомии с использованием «зеленого» лазера ($\lambda = 532$ нм) относятся сокращение сроков лечения и восстановления зрительных функций, атравматичность, возможность применения в амбулаторных условиях, минимум осложнений при сокращении сроков реабилитации.

Ключевые слова: гипертоническая ретинопатия, субгиалоидное кровоизлияние, неинвазивная лазерная хирургия

TO THE QUESTION ON EFFICIENCY OF USE OF THE GREEN LASER AT TREATMENT EXTENSIVE СУБГИАЛОИДНОГО HEMORRHAGES

Volkov A.A., Anafjanova T.V., Karamchakova L.A.*GBUZ RK «Ophthalmologic clinical hospital of a name of N.M. Odezhkina»,
Abakan, e-mail: odegkina@yandex.ru*

The description of a successful clinical case and comparison of results of treatment with the data of other authors on use Nd: YAG lasers with length of a wave 1064 nanometers. It is established that in a green spectrum influence on back hyaloids a membrane less that provides full evacuation of blood in vitreal cavity, there are no retina and infringement damages ophthalmotonus. As influences approximately an average spectrum of radiation with smaller total energy has no additional damage of a retina, to difference traumatic from infrared spectrum, we can confirm, what exactly this influence and provides shortenings of hyaloidotomy duration of the period of rehabilitation after drainage subhyaloid hemorrhages. Results of clinical use of the given method in practice have shown that back laser with use of the «green» laser ($\lambda = 532$ nanometers) concern doubtless advantages reduction of terms of treatment and restoration of visual functions, atraumatic application possibility in out-patient conditions, a minimum of complications at short terms of rehabilitation.

Keywords: a hypertensive retinopathy, subhyaloid hemorrhage, noninvasive laser surgery

Цель данного исследования: обосновать преимущества лазера с длиной волны 532 нм (зеленого) для задней гиалоидотомии как метода, позволяющего выполнять эффективное дренирование обширного субгиалоидного кровоизлияния в стекловидное тело с минимальными осложнениями и сокращением периода восстановления зрительных функций пораженного глаза.

Дизайн: Описание клинического случая и сравнение результатов лечения с данными других авторов по использованию Nd: YAG лазеров с длиной волны 1064 нм.

Материалы и методы исследования

Использовали описательный метод и метод сравнительного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Актуальность обсуждения преимуществ использования лазера с длиной волны 532 нм (зеленого) для проведения задней

гиалоидотомии при субгиалоидном кровоизлиянии обусловлена особенностью воздействия зеленого лазера на ткани глаза в сравнении с воздействием YAG лазеров с длиной волны 1064 нм. Ряд авторов указывают, что оба лазера имеют преимущества в исходах лечения перед традиционно применяемыми консервативными и хирургическими методами лечения [3, 4, 11].

В практике круглосуточного стационара ГБУЗ РХ «Офтальмологическая клиническая больница имени Н.М. Ожежкина», отмечено, что более чем в 30% случаев, в качестве провоцирующего фактора развития сосудистых катастроф глазного дна является прогрессирующая гипертоническая ретинопатия, которая не поддается коррекции консервативным лечением и часто сопровождается развитием микро- и макроаневризм ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС). Чаще всего причиной премакулярных кровоизлияний (ПМК) являются сосудистые заболевания сетчатки: диабетическая рети-

нопатия сетчатки (30%), геморрагическая ретинопатия Вальсальва (30%), тромбоз центральной вены сетчатки (20%). Реже ПМК встречаются при гематологических заболеваниях, травме глаза, разрыве макроаневризмы, синдроме Terson [5, 6, 10]. Риск развития субгялоидного кровоизлияния увеличивается при отсутствии динамического наблюдения за адекватностью лечения артериальной гипертензии и профилактики гиперкоагуляционных состояний.

Субгялоидное кровоизлияние (СГК) представляет собой взвесь крови в пространстве, ограниченном сетчатой оболочкой и отслоенной задней гялоидной мембраной или под внутренней пограничной мембраной. Размеры субгялоидных кровоизлияний варьируются от локальных, чаще в центральных областях, до обширных, что зависит от протяженности отслойки гялоидной мембраны (от 1 до 4-5 PD). Осложнениями несвоевременного или неадекватного лечения данной катастрофы на глазном дне являются формирование премакулярной фиброзной мембраны, витреоретинальное сращение, тракционная отслойка сетчатки, гемофтальм, фиброз и атрофия сетчатки. Установлено, что сроки развития осложнений составляют, как правило, 4–5 недель и их частота находится в прямой зависимости от сроков рассасывания кровоизлияний [5, 10, 12]. Описаны случаи развития премакулярного субгялоидного кровотечения после LASIK, повлекшие за собой снижение остроты зрения до 8 недель [13].

В случаях, когда пациент не обращается за специализированной офтальмологической помощью, при естественном течении ПМК может рассосаться самостоятельно. Срок рассасывания ПМК зависит от вызвавшей его патологии, и, по данным выше указанных авторов, составляет от 1 до 18 месяцев. Однако, частота осложнений в этом случае увеличивается в 2–3 раза.

Традиционно используемые методы терапевтического лечения – это комплекс препаратов протеолитического и фибринолитического действия, ретинопротекторы, антиоксиданты – требуют нахождения пациента в стационаре и последующей длительной реабилитации (более месяца). Витреоретинальная хирургия при этой патологии требует дорогостоящего оборудования, виртуозного мастерства от витреоретинального хирурга (в силу анатомо-топографических особенностей ПМК) и сопряжена с определенными осложнениями, так как при закрытой витрэктомии осложнения составляют 25–40% случаев. Среди них – отек роговицы, повторные кровоизлияния, ятрогенные разрывы, отслойка сетчатки, развитие рубцеоза

радужки, неоваскулярной глаукомы и др. [1]. В литературе имеются также сообщения об успешном применении лазера на аргоне в лечении СГК, развившегося во время беременности [7, 13, 14]. Одним из инновационных методов щадящего, высокоэффективного, неинвазивного воздействия стала Q-switched Nd:YAG лазерная задняя гялоидотомия, предложенная Faulborn J. (1988) [9]. Метод с успехом применяется по настоящее время в различных модификациях. Результаты длительного клинического использования показали, что к несомненным достоинствам задней лазерной гялоидотомии относятся сокращение сроков лечения и восстановления зрительных функций, атравматичность, возможность применения в амбулаторных условиях, минимум осложнений при коротких сроках реабилитации. Среди осложнений Nd:YAG ($\lambda = 1064$ нм) лазерной задней гялоидотомии описаны транзиторное повышение внутриглазного давления (ВГД) и единичные случаи повреждения сетчатки. Повышение ВГД на 7–8 мм рт. ст. наблюдается примерно у 25% пациентов через 2–4 часа после вмешательства и проходит к концу первых суток после операции [2, 12].

В нашем клиническом наблюдении был использован «зеленый» лазер с длиной волны 532 нм (VISULAS 532 s «ZEISS»), отличающийся от Nd:YAG лазера ($\lambda = 1064$ нм) по физическому и биологическому воздействию на структуры глаза. Выбор в пользу «зеленого» лазера был обусловлен особенностью воздействия (коагуляция тканей), учитывая наличие микроаневризм на глазном дне и возможность их разрыва и отсутствия эффекта от вмешательства (либо развития рецидива) при воздействии Nd:YAG лазера ($\lambda = 1064$ нм).

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациентка Л., 55 лет, поступила в отделение с жалобами на значительное, внезапное снижение остроты зрения после резкого подъема артериального давления (220/115 мм рт. ст.). При исследовании установлен клинический диагноз: Преретинальное кровоизлияние правого глаза. Начальная катаракта обоих глаз. Гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 2. Проведено обследование: визометрия по таблице Головина-Сивцева, офтальмотонометрия по Маклакову (10,0), статическая периметрия на аппарате «Периком», прямая офтальмоскопия («Neitz», Япония), биомикроскопия глазного дна проводилась под инстилляционной анестезией «Инокаин» (Promed Exports, Индия) с использованием трехзеркальной линзы Goldman и контакт-

ной линзы Mainster Focal («Ocular» США) на щелевой лампе Shin-Nippon (Япония). В-сканирование проведено на аппарате «Ultra Scan» (Alcon) транспальпебрально с использованием в качестве иммерсионного геля «Офтагель» («Гельтек», Россия). Фоторегистрация картины глазного дна выполнена на мультиспектральной немидриатической фундус-камере VISUCAM NM/FA («Zeiss», Германия) (рис. 1).

Офтальмологический статус при поступлении:

1. Острота зрения: OD\OS = 0,02\0,8 н.к. (острота зрения до заболевания, по данным амбулаторной карты, составляла OD\OS 0,6\0,8), ВГД = 22\23 мм рт. ст.

2. Периметрия: правый глаз – периферические границы в норме, центральная абсолютная скотома 20 град; левый глаз – без патологии.

3. Офтальмоскопия: OD – обширное, размером в 2 PD, кровоизлияние округлой формы, с уровнем, прикрывающее макулярную область; ретинальные сосуды значительно извиты; симптом Салюса 2 ст., симптом Гвиста. OS – симптом Салюса 2 ст..

4. Биомикроскопия: субгидалоидное кровоизлияние, более оптически плотное в нижней трети. Эхография: симптом «утолщения

внутренних оболочек» в заднем полюсе глазного яблока (максимально – 0,75 мм).

После проведенного обследования было принято решение о проведении задней лазерной ($\lambda = 532$ нм) гиалотомии. Лазерное вмешательство выполнено под инстилляционной анестезией раствором «Инокаин» с использованием линзы Three Mirror («Ocular», США) на «зеленом» лазере «Visulas 532 s» фирмы «Zeiss» с параметрами: энергия в импульсе – 600 мВт, время экспозиции импульса = 100 мс, диаметр пятна – 100 мкм, количество импульсов – 2. Энергия в импульсе 6 мДж. Суммарная энергия воздействия составила 12 мДж. Эвакуация крови в витреальную полость наблюдалась сразу после лазерного воздействия. Затем пациентка была переведена в палату с рекомендацией находится в постели в положении «полулежа», избегая приема горячей пищи и напитков. Полный дренаж с «открытием» макулы, повышением остроты зрения (с 0,02 до 0,5) отмечался через 3 часа после лазерного вмешательства, после чего стали визуализироваться мелкие, желтоватого цвета и обширный, «серповидной» формы, субретинальный «твердый транссудат». В послеоперационном периоде осложнений не отмечалось (рис. 2).



Рис. 1. Пациентка Л. 56 лет.
Фоторегистрация картины глазного дна правого глаза в мультиспектральной немидриатической фундус-камере VISUCAM NM/FA



Рис. 2. Тот же пациент через 1 сутки после лазерной операции

Оценка состояния после лечения:

1. Через 2-е суток после лазерного вмешательства пациентка выписана из отделения. Острота зрения оперированного глаза = 0,5 с корр. сф. (+) 1,0 Д = 0,6.

2. Через 1 мес. после выписки:

- Vis OD/OS = 0,6 корр. сф. (+) 1,0 Д = 0,7\0,8;
- ВГД (по Маклакову 10,0): OD/OS = 22\20 мм рт. ст.;

• периметрия статическая «Периком»: границы в норме, скотомы не определяются.

Сравнительный анализ эффективности использования разных лазеров при лечении обширного субгялоидного кровоизлияния представлены нами в таблице.

Данные представленной таблицы указывают, что в зеленом спектре воздействие на заднюю гялоидную мембрану менее травматичное, обеспечивает полную эвакуацию крови в витреальную полость, отсутствуют повреждения сетчатки и нарушения офтальмотонуса. Так как воздействие на глаз

среднего спектра излучения с меньшей суммарной энергией не вызывает дополнительного повреждения сетчатки, в отличие от инфракрасного спектра, мы можем подтвердить, что именно это влияние обеспечивает укорочение длительности периода реабилитации после дренирования субгялоидного кровоизлияния. Отсутствие дополнительной травматизации сетчатки обеспечивает быстрое восстановление зрительных функций глаза и минимизирует возможность развития транзиторной офтальмогипертензии.

Сравнительный анализ (результаты лечения разными лазерами сходных, по характеру кровоизлияния, случаев)

Вид лазера	Суммарная энергия воздействия	Полученный результат	Интраоперационные осложнения	Постоперационные осложнения	Длительность периода реабилитации	
					активная	долечивание
Nd:YAG $\lambda = 1064$ нм	8,5–30 мДж	Эвакуация крови в витреальную полость (частичная или полная)	Единичные повреждения сетчатки, ретинальные геморрагии	Транзиторная офтальмогипертензия	3 сут	6 и более суток
		*Vis – улучшение на 0,3–0,4				
		ВГД = N – T+1				
«Зеленый» $\lambda = 532$ нм	12 мДж	Полная эвакуация крови в витреальную полость	Нет	Нет	3 часа	1 сут.
		*Vis – улучшение на 0,6–0,8				
		ВГД = N				

Примечание. *Изменение остроты зрения после вмешательства соотносится с первичными изменениями на глазном дне до развития геморрагии.

Выводы

1. Лазерная хирургия при субгялоидных геморрагиях, как высокоэффективный неинвазивный способ лечения, имеет различия по спектру излучения используемого лазера и суммарной энергии воздействия на структуры глаза, что, однако, не исключает возможность их использования в условиях глазного стационара и поликлиники.

2. Эффективность использования зеленого лазера ($\lambda = 532$ нм) перед длинноволновым Nd:YAG лазером ($\lambda = 1064$ нм) для лечения обширных субгялоидных геморрагий доказывает его преимущественное использование в амбулаторных условиях, обеспечивая пациенту минимум осложнений при коротких сроках реабилитации.

Список литературы

1. Алябьева Ж.Ю., Егоров Е.А. Применение препарата гемгаза для лечения внутриглазных кровоизлияний и послеоперационного фибриноидного синдрома // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 114.

2. Краснов М.М., Клатт А., Наумиди Л.П., Сапрыкин П.И. // Вестн. офтальм. – 1974. – №4. – С. 19–22.

3. Пасечникова Н.В. Лечение премакулярных кровоизлияний Nd: YAG лазерной задней гялоидотомией // Офтальмологический журнал. – 2002. – №.6. – С. 70–72.

4. Родин С.С., Асланова В.С., Красновид Т.А. Эффективность пневматической дислокации субмакулярных кровоизлияний различной этиологии без тканевого активатора плазминогена // Офтальмохирургия. – 2008. – №2. – С. 15–19.

5. Aisen M.L., Bacon B.R., Goodman A.M., Chester E.M. // Arch. Ophthalmol. – 1983. – Vol. 101. – P. 1049–1052.

6. Duane T.D. // Am. J. Ophthalmol. – 1973. – Т. 75. – P. 637–642.

7. Dusia P. Annals of Ophthalmology. – 2001. – Vol. 33, №2, P. 158–160.

8. Ezra E., Dowler J.G., Burgess F., Sehmi K., Hamilton P.A. // Ophthalmology. – 1996. – Т. 103. – P. 1568–1574.

9. Faulborn J. // Behandlung einer diabetischen premacularen Blutung mit dem Q – switched Nd:YAG laser. Spektrum Augenheilkd. – 1988. – Т.2. – P. 33–35.

10. Iijima H., Satoh S., Tsukahara S. // Retina. – 1998. – Т. 18. – P. 430–434.

11. Koh H., Kim S., Lee S. and Kwon O. Treatment of subhyaloid haemorrhage with intravitreal tissue plasminogen

activator and C3F8 gas injection // Br J Ophthalmol. – 2000. – №84(11). – P. 1318.

12. Little H.L., Jack R.L. // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1986. – T. 224. – P. 240–246.

13. Mansour A.M., Ojeimi G.K. Premacularen of subhyaloid hemorrhage a bleeding after keratomilesa in situ. «New in ophthalmology». – 2000. – №4. – P. 28–29.

14. Mehdi Nili-Ahmadabadi, Ali-Reza Lashay et al., Nd-YAG Laser Application in Premakular Subhyaloid Hemorrhage // Archives of Iranian Medicine. – 2004. – Vol. 7, № 3.

References

1. Aljab'eva Zh.Ju., Egorov E.A. *Primenenie preparata gemaza dlja lechenija vnutriglaznyh krovoizlijanij i posleoperacionnogo fibrinoidnogo sindroma* -Klinicheskaja oftal'mologija, 2002, tom 3, no. 3, pp. 114.

2. Krasnov M.M., Klatt A., Naumidi L.P., Saprykin P.I. Vestn. oftal'm, 1974, no. 4, pp. 19–22.

3. Pasechnikova N.V. Lechenie premakuljarnyh krovoizlijanij Nd: YAG lazernoj zadnej gialoidotomiej -Oftal'mologicheskij zhurnal, 2002, no. 6, pp. 70–72.

4. Rodin S.S., Aslanova V.S., Krasnov T.A. *Jeffektivnost' pnevmaticheskoy dislokacii submakuljarnyh krovoizlijanij razlichnoj jetiologii bez tkanevogo aktivatora plazminogena* -Oftal'mohirurgija, 2008, no. 2, pp. 15–19.

5. Aisen M.L., Bacon B.R., Goodman A.M., Chester E.M. - Arch. Ophthalmol, 1983, Vol. 101, pp. 1049–1052.

6. Duane T.D. Am. J. Ophthalmol, 1973, T. 75, pp. 637–642.

7. Dusia P. Annals of Ophthalmology, 2001, Vol. 33, no. 2, pp. 158–160.

8. Ezra E., Dowler J.G., Burgess F., Sehmi K., Hamilton P.A. -Ophthalmology, 1996, T. 103, pp. 1568–1574.

9. Faulborn J. *Behandlung einer diabetischen premacularen Blutung mit dem Q – switched Nd:YAG laser*. -Spektrum Augenheilkd, 1988, T.2, pp. 33–35.

10. Iijima H., Satoh S., Tsukahara S. -Retina, 1998, T. 18, pp. 430–434.

11. Koh H., Kim S., Lee S. and Kwon O. *Treatment of subhyaloid haemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator and C3F8 gas injection*. Br J Ophthalmol, 2000. November; 84(11): 1318.

12. Little H.L., Jack R.L. *Graefe's Arch.* -Clin. Exp. Ophthalmol, 1986, T. 224, pp. 240–246.

13. Mansour A.M., Ojeimi G.K. *Premacularen of subhyaloid hemorrhage a bleeding after keratomilesa in situ*. -New in ophthalmology, 2000, no. 4, pp. 28–29.

14. Mehdi Nili-Ahmadabadi, Ali-Reza Lashay et al., *Nd-YAG Laser Application in Premakular Subhyaloid Hemorrhage* -Archives of Iranian Medicine, 2004, Vol. 7, no. 3.

Рецензенты:

Кодбаско А.В., д.м.н., профессор, ректор ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» Минздравсоцразвития РФ, г. Новокузнецк;

Онищенко А.Л., д.м.н., профессор, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» Минздравсоцразвития РФ, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 13.04.2012.

УДК 616.133.33–005.7:616.831

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУПЕРАБСОРБИРУЮЩИХ МИКРОСФЕР (HEPASPHERE™) И СМЕСИ ГИСТОАКРИЛА С ЛИПИДОДОМ В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АВМ

Гафуров Р.Р., Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Алиев В.А.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова Минздрава России»,
Санкт-Петербург, e-mail: gafurov.rust@mail.ru

Проведен анализ эффективности сочетанного использования суперабсорбирующих микросфер (Hepasphere™) и смеси гистоакрила с липидодом в сравнении с результатами стандартной методики изолированного использования гистоакрила в эндоваскулярном лечении больных с церебральными АВМ. Критериями оценки являлись радикальность выключения мальформации из кровотока, а также характер изменений неврологической симптоматики в виде динамики очаговых симптомов выпадения (неврологический дефицит) и симптомов раздражения (эпилептические припадки). Анализ показал, что радикальность примененной нами методики достоверно была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), при отсутствии существенных различий по характеру и проценту осложнений. К тому же более значимая положительная динамика эпилептического синдрома в основной группе по сравнению с другой ($p < 0,05$) подтверждает перспективность подобной комбинации эмболизирующих композиций в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации (АВМ), эндоваскулярная эмболизация, эмболизирующие материалы, суперабсорбирующие микросферы (Гепасферы)

ESTIMATION RESULT COMBINED USE SUPERABSORBENT MICROSPHERE (HEPASPHERE™) AND MIXTURE HISTOACRYL WITH LIPIODOL IN ENDOVASCULAR TREATMENT PATIENTS WITH CEREBRAL AVMS

Gafurov R.R., Panuntsev V.S., Rozhchenko L.V., Aliev V.A.

FGBU «Russian research neurosurgeon institute of the name of the professor A.L. Polenov Minzdravsocrazvitiya Russia»,
Saint-Petersburg, e-mail: gafurov.rust@mail.ru

The endovascular treatment efficiency of cerebral arteriovenous malformations (AVM) using superabsorbent microspheres in combination with histoacryl and lipiodol was analysed in 30 patients. It was compared with the results of standard methods of isolated embolisation of AVM using only mixture of histoacryl and lipiodol in 68 patients. The estimation of results was conducted in accordance with the degree of radicality of AVM embolisation, as well as the dynamics of postoperative neurologic symptoms. The latter included appearance of focal neurologic deficit and symptoms of irritation (the epileptic seizures) on the base of the standardized scales of NIHSS and Engel, respectively. It was noted that radicality of proposed method was reliably higher ($p < 0,05$) than radicality of standard methods of AVM embolisation with insignificant difference of postoperative neurologic complication in both groups. Additionally postoperative reliable ($p < 0,05$) positive dynamics of the epileptic syndrome also confirm the perspectives of proposed combinations of embolic compositions (using microspheres with histoacryl and lipiodol) in endovascular treatment of cerebral AVM.

Keywords: cerebral arteriovenous malformations, endovascular embolization, embolic agent, Superabsorbent Microsphere (HepaSphere™)

Церебральные артериовенозные мальформации, занимая скромное место в структуре сосудистой заболеваемости головного мозга, являются одним из наиболее часто встречающихся сосудистых пороков центральной нервной системы [4]. Протекая с судорожным синдромом, внутричерепными кровоизлияниями, они являются причиной глубокой инвалидизации и, нередко, смерти больных наиболее трудоспособного возраста [1, 5, 6, 7].

В настоящее время не вызывает сомнений, что одним из основных методов в комплексном лечении церебральных АВМ продолжает оставаться эндоваскулярная суперселективная эмболизация, позволяющая в зависимости от эмболизирующих мате-

риалов добиваться определенной степени облитерации тела АВМ. Так, наиболее широко применяемые в последние годы современные адгезивные и не адгезивные композиции, значительно увеличили радикальность выключения мальформаций, однако проблема реваскуляризации и неутешительной динамики эпилептического синдрома продолжает вынуждать ученых к поиску наиболее оптимальных эмболизирующих средств либо их комбинаций.

Применение цианоакрилатов (гистоакрил) позволяет достичь полной или окончательной окклюзии тела мальформаций лишь в 10–40% случаев, указывая на преимущественно парциальный характер эмболизаций. Частичная эмболизация не

снижает риска кровоизлияния, более того, может даже способствовать его повышению, при возможности создания благоприятных условий для реканализации [1, 6, 13]. Эффективность изолированного применения гистаакрила отражает и не вполне удовлетворительная динамика эпилептического синдрома, заключающаяся в полном прекращении припадков лишь у 30–45% больных при тотальной эмболизации и у 20–30% при частичной облитерации АВМ, с риском учащения и усложнения припадков у 11% подвергшихся эмболизации больных [1, 3, 6, 13].

Использование оникса (ONYX) – позволило существенно увеличить степень радикальности выключения мальформации из кровотока, достигающей порой 80–90% за одну инъекцию, однако, тем не менее, по данным ряда крупных исследований ни в одном из этих случаев не продемонстрирован тотальный характер эмболизации у большей части больных [2, 10]. Более того, показатели инвалидизации и смертности были не менее выраженными, чем представленные в последних, достаточно крупных сериях использования преимущественно или исключительно гистаакрила [9, 13]. Однако все же наиболее важным недостатком оникса продолжает оставаться его серьезная дороговизна, значительно ограничивающая широкое повсеместное его применение в нашей стране.

В последнее время появились данные о появлении калиброванных гидрофильных микросфер (HeraSphere™), активно используемых в химиоэмболизации гиперваскулярных объемных образований, а также артериовенозных мальформаций как самостоятельно, так и в комбинации с цианакрилатами. Принимая во внимание ряд их положительных характеристик, позволяющих выполнять более дистальную и полноценную в отношении радикальности эмболизацию с возможностью фиксации на своей поверхности лекарственного препарата и комбинации с цианоакрилатами, складывается впечатление о дальнейших перспективах их сочетанного использования в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ [8, 11, 12]. Однако теоретические обоснования эффективности подобного сочетания эмболизирующих композиций приобретают вес только после испытания в клинической практике.

Цель исследования: оценить результаты сочетанного использования суперабсорбирующих микросфер (Herasphere™) и смеси гистаакрила с липиодолом в сравнении с результатами стандартной методики изолированного применения гистаакрила в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стала группа из 30 пациентов с церебральными АВМ, которым в период с 2009 по 2011 год на базе РНХИ им проф. Поленова эндоваскулярная эмболизация произведена путем использования пропитанных антиконвульсантом суперабсорбирующих микросфер (Herasphere™) в сочетании со смесью гистаакрила с липиодолом. Технология защищена патентом № 2010146089/14(066446) от 11.11.2010. Группа сравнения представлена из 68 пациентов с АВМ, которым внутрисосудистая эмболизация проведена по стандартной методике изолированного применения смеси гистаакрила с липиодолом. Сравнимые группы по основным признакам статистически сопоставимы $p > 0,05$.

Эмболизирующие материалы: Гепасферы (HeraSphere™) – это новейший эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами. Гепасферы поставляются в сухом виде в стерилизованных гамма-излучением флаконах по 25 и 50 мг. Они представляют собой точно калиброванные частицы сферической формы, размерами 50–100, 100–150, 150–200 мкм, состоящие из суперабсорбирующего полимера (SAP). При контакте с плазмой крови, неионными контрастными препаратами, лекарственными веществами или физиологическим раствором (кроме воды), гепасферы способны абсорбировать их с 4-х кратным увеличением диаметра частиц. Благодаря особой полимерной микропористой структуре гепасферы способны длительно (на 6–8 недель) адсорбировать лекарственный препарат с последующим постепенным их высвобождением в окружающую ткань. Микросферы просты в использовании, позволяют четко контролировать процедуру эмболизации за счет учета размера частиц и диаметра предполагаемой сосудистой сети. А благодаря гидрофильной поверхности и эластичности микросфер, позволяющим им временно деформироваться, в момент прохождения по микрокатетеру и восстанавливать изначальную сферическую форму после исчезновения деформирующего механического воздействия, облегчается их доставка и становится максимально точной. Физические характеристики делают их безопасными и в плане эмболических осложнений, а отсутствие агрегационных свойств позволяет равномерно и полноценно облитерировать сосудистую сеть соответствующего калибра.

Гистаакрил (N-BCA)–бутиловый цианакрилат (в мономерной форме) быстро полимеризующий в присутствии ионов веществ, таких как кровь, тканевые жидкости. Полимеризованная его форма имеет превосходную прочность на растяжение, что определяет его эффективность. Однако перед использованием требует смешивания с масляным раствором этилового эфира (липидолом).

Технические аспекты эмболизации. Согласно рекомендациям производителя, эмболизирующий материал приготавливался путем разбавления в стерильном флаконе 50 мг микросфер HeraSphere™ размерами 50–100 мкм, находящихся в нем в сухом состоянии с антиконвульсантом (седуксеном), физиологическим раствором и неионным контрастным веществом (омнипак 300), взятых в равных пропорциях, общим объемом 10 мл. После смешивания компонентов выполнялось порционное введение полученной композиции в структуру АВМ. Далее после выполнения контрольной микроангиографии и промывания

микрокатетера физиологическим раствором, а затем и 40%-м раствором глюкозы, вводили смесь гистокрилла с липидолом в разведении 1/3–1/4 в (зависимости от ангиографических скоростных характеристик кровотока) до получения рефлюкса эмболизата в дистальный участок афферента. При возможной необходимости согласно описанной методике производилась эмболизация через другие афферентные сосуды мальформации.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациентам ($n = 98$) выполнено 150 эндоваскулярных оперативных вмешательств. При этом в сравниваемых группах в среднем произведено по 2 этапа внутрисосудистых эмболизаций. Оценку результа-

тов эндоваскулярного лечения проводили с учетом динамики клинической картины, ангиографических параметров и функционального состояния головного мозга.

Ближайшими считали результаты, получаемые на момент выписки больных из стационара после проведения внутрисосудистых операций. Степень радикальности оценивали согласно проценту сокращения первоначального объема: тотальная эмболизация 100–90%, субтотальная 89–80%, частичная 79–51%, частичная менее 50%. Так характер распределения больных в зависимости от степени радикальности в сравниваемых группах продемонстрирован на рис. 1

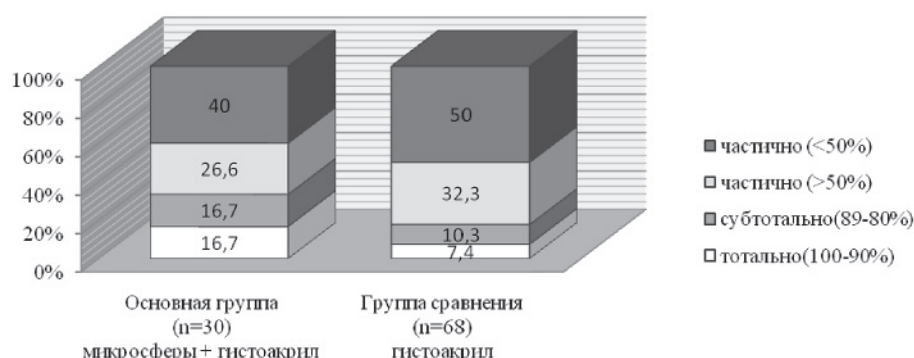


Рис. 1. Характер распределения больных в зависимости от радикальности эмболизации в группах. % ($p < 0,05$)

Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (13,3%) больных в первой группе, и у 14 (19,5%) во второй, при этом различали ишемические у 3 (10,0%) и у 10 (14,6%) и геморрагические у 1 (3,3%) и у 4 (5,9%), соответственно группам. Ишемические осложнения характеризовались нарастанием симптоматики в среднем на 2–3 балла по NIHSS в обеих группах, с умеренным регрессом (на 1–2 балла) у большей части больных. Геморрагические осложнения характеризовались нарастанием очаговой симптоматики в среднем на 6–8 баллов по NIHSS, с последующим частичным ее регрессом на 1–2 балла.

Отдаленными считали результаты эндоваскулярного лечения, интерпретируемые не раньше чем через 6 месяцев после выписки больного из стационара и собранные на основании данных катамнеза. Катамнез прослежен от 6 до 45 месяцев у 22 больных в основной группе и у 52 пациентов в группе сравнения. В первую очередь анализировали динамику ангиографической картины, а именно сохранение первоначальной радикальности либо изменения объема мальформации вследствие реканализации или тромбирования тела АВМ. Проводился анализ особенностей клинического течения

в виде оценки динамики очаговой неврологической симптоматики (шкала NIHSS), частоты и структуры эпилептических припадков (модифицированная шкала J. Engel), количества и характера возможных внутричерепных кровоизлияний.

При ангиографической оценке результатов сохранение первоначальной радикальности либо увеличения ее вследствие тромбирования части объема мальформаций в основной группе отмечены у 17 (77,3%) и в группе сравнения у 27 (51,9%) больных. В свою очередь увеличения объема мальформаций были обнаружены у 5 (22,7%) и у 25 (48,1%) больных в сравниваемых группах соответственно. При этом прогрессирование мальформации в основной группе связано преимущественно с появлением дополнительного сосудистого компонента в структуре ее тела 4 (18,2%) и только у одного больного 4,5% с признаками реканализации ранее эмболизированных частей мальформации. В свою очередь в группе сравнения, ведущей причиной неудовлетворительных результатов, стала именно реканализация 16 (29,%) при схожем проценте 9 (17,3%), обусловленным появлением дополнительного сосудистого компонента.

При оценке неврологического статуса у пациентов в основной группе отмечена более существенная положительная динамика (показатели NIHSS с 1,8 до 1,1) чем в группе сравнения (с 1,3 до

0,9). В свою очередь характер распределения больных в зависимости от динамики эпилептического синдрома в сравниваемых группах продемонстрирован на рис. 2

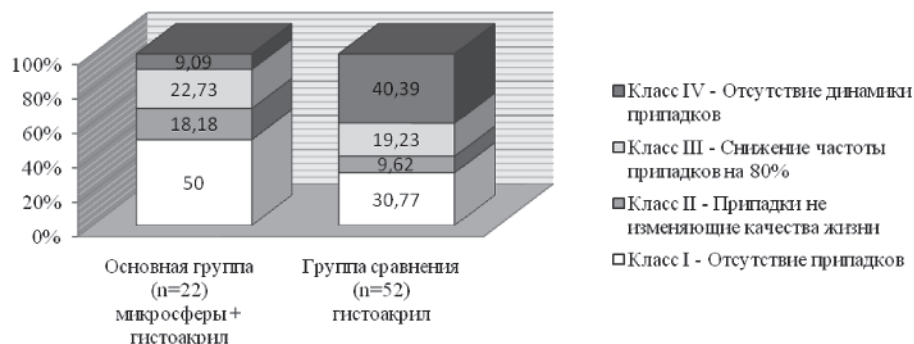


Рис. 2. Характер распределения больных в зависимости от динамики эпилептического синдрома в группах, %, по модифицированной шкале J. Engel ($p < 0,05$)

Кроме того, у 13 пациентов зарегистрированы позитивные изменения структуры припадков (исчезновение генерализованных, трансформация в фокальные), у 6 больных отмечено существенное уменьшение частоты припадков, у 3 отмечалось сохранение прежних характеристик конвульсий. Нами не наблюдалось нарастания частоты и утяжеления припадков.

При анализе наличия геморрагического компонента в отдаленном периоде отмечено, что повторные кровоизлияния в основной группе наблюдались у одного больного (3,3%), в группе сравнения у 4 (5,6%) пациентов, однако эти данные не достоверны.

На всех этапах лечения осуществлялся динамический ЭЭГ и доплерографический контроль. Отмечена существенная положительная динамика биоэлектрической активности в виде снижения общей амплитуды биопотенциалов, появления основного ритма, уменьшения очаговых и генерализованных эпилептиформных изменений, исчезновения медленноволновой патологической активности.

Оригинальным в предлагаемом нами методе лечения, с одной стороны, является увеличение радикальности эмболизации и снижение степени реканализации, за счет более дистального проникновения эмболических агентов и окклюзии наиболее мелкочастных частей мальформации, с другой стороны, является создание условий для длительного лекарственного воздействия на эпилептический процесс за счет возможности депонирования противосудорожного препарата в структуре АВМ.

Повышение степени радикальности и надежности эмболизации при подобном

сочетанном использовании эмболизирующих материалов в ходе одного оперативного вмешательства связано с тем, что гепасферы, благодаря наличию на их поверхности положительно заряженного полимера, образуют избирательные прочные связи с отрицательно заряженными ионами смеси гистоакрила с липиодолом, приводя к формированию стойкого конгломерата (смеси гистоакрила с липиодолом с гепасферами) в компартменте АВМ, препятствующего «вымыванию» смеси гистоакрила с липиодолом и гепасфер в венозное русло и сосуды системы малого круга кровообращения. В свою очередь значительная положительная динамика эпилептического синдрома и биоэлектрической активности, вероятнее всего обусловлена как уменьшением ишемии мозга за счет снижения его обкрадывания при выключении АВМ, так и за счет возможной активации противоэпилептической системы мозга в результате постоянного локального воздействия антиконвульсанта на измененный мозг.

Заключение

Таким образом, представленные результаты дают основание заключить, что использование технологии с применением новых эмболизирующих материалов (гепасферы) в сочетании с цианакрилатами под контролем динамического ЭЭГ-мониторинга в процессе эндоваскулярных суперселективных вмешательств позволяет существенно повысить эффективность хирургического лечения пациентов с АВМ головного мозга. Важно заметить, что повышение эффективности лечения АВМ указанным способом, безусловно, сочетается

и с повышением его рентабельности, что, в конечном итоге, приводит к улучшению качества жизни этого тяжелого контингента больных.

Список литературы

1. Андреева Е.С., Панунцев В.С., Иванова Н.Е. Отдаленные результаты эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга гистаакрилом // Бюл. Сиб. мед. – 2009. – № 3(2). – С. 97–100.
2. Байрамов Р.Р. Оптимизация тактики внутрисосудистого лечения больных с артериовенозными мальформациями IV и V градацией по Spetzler-Martin: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 133 с.
3. Ляпакова М.О. Клиническое течение артериовенозных мальформаций и результаты комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1999. – 21 с.
4. Медведев Ю.А. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. / Ю.А. Медведев, Д.Е. Мацко. – СПб, 1993. – Т. II. – 144 с.
5. Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Степанова Т.С. Особенности хирургического лечения больных с артериовенозными мальформациями головного мозга, проявляющимися эпилептическим синдромом // Поленовские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 212.
6. Свистов Д.В. Гайдар Б.В., Хилько В.А. и соавт. // Практическая нейрохирургия: Рук. для врач / под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 329–358
7. Choi J.H., Mast H., Sciacca R.R., et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1243–1247.
8. Du Y.Q., Hori S., et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations with HepaSphere microspheres // Zhonghua Zheng Xing WaiKe ZaZhi. – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 193–196.
9. Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors / C.J. Ledezma, B.L. Hoh, B.S. Carter, J.C. Pryor, C.M. Putman, C.S. Ogilvy // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 602–11; discussion 602–11.
10. Loh Y., Duckwiler G.R. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. // JNS. – 2010. – Vol. 113, №4. – P. 113–121.
11. Osuga K., Hori S., et al. Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2008. – Vol. 31. – P. 1108–1116.
12. Pelage J.P., Cazejust J., Pluot E., et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization // Radiographics. – 2005. – Vol. 25. – P. 99–117.
13. Adjuvant Embolization With N-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits / R.M. Starke, R.J. Komotar, M.L. Otten, D.K. Hahn, et al. // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2783–2790

References

1. Andreeva E.S., Panuntsev V.S., Ivanova N.E. Long-term results of embolization arteriovenous malformations with hystoacryl. *Byul. Sibir. Med.*, 2009, no. 3(2), pp. 97–100.
2. Bayramov R.R. The Optimization tactics endovascular treatments of arteriovenous malformations IV and V gradation on Spetzler-Martin: *Avtoref. dis. kand. med. nauk.* SPb, 2011, p. 133.
3. Lyapakova M.O. Clinical current of arteriovenous malformations and results of the complex treatment: *Avtoref. dis. kand. med. nauk.* SPb, 1999, p. 21.
4. Medvedev YU. A., Matsko D.E. The Aneurysms and vices developments blood vessels of the brain. SPb, 1993, T. II. 144 p.
5. Panuntsev V.S., Rozhchenko L.V., Stepanova N.S. The Particularities of the surgical treatment sick with cerebral arteriovenous malformations, revealing epileptic sindrom. *Polenov, s reading: Material Vseros. nauch. prakt. konf.* SPb, 2010, 212p.
6. The Svistov D.V. Gaydar B.V., Hilko V.A. and soavt. *Practical neurosurgery: Ruk. dlyavrach./ Pod red. B.V. Gaydara.* SPb.: Gippokrat, 2002, pp. 329–358.
7. Choi J.H., Mast H., Sciacca R.R., et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2006, no. 37, pp. 1243–1247.
8. Du Y.Q., Hori S., et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations with HepaSphere microspheres. *Zhonghua Zheng Xing WaiKe ZaZhi.* 2009, no. 25(3). pp. 193–196.
9. Ledezma C.J., Hoh B.L., Carter B.S., Pryor J.C., Putman C.M., Ogilvy C.S. Complications of cerebral embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery.* 2006, no. 58(4). pp. 602–11; discussion 602–11.
10. Loh Y., Duckwiler G.R. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. *JNS.* 2010, no. 113(4). pp. 113–121.
11. Osuga K., Hori S., et al. Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008, no. 31. pp. 1108–1116.
12. Pelage J.P., Cazejust J., Pluot E., et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics.* 2005, no. 25. pp. 99–117.
13. Starke R.M., Komotar R.J., Otten M.L., Hahn D. K., et al. Adjuvant Embolization With N-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits. *Stroke.* 2009, no. 40. pp. 2783–2790.

Рецензенты:

Говенько Ф.С., д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии, заведующий 1 нейрохирургическим отделением городской больницы № 26, г. Санкт-Петербург.

Воронов В.Г., д.м.н., профессор кафедры психоневрологии ФПК и ПП, ГОУ ВПО СПбГПМА, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.

УДК 616.61-053.9

**ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ,
ОСОБЕННОСТИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП****¹Горелик С.Г., ²Литынский А.В., ³Поляков П.И.**¹*Национальный исследовательский университет «БелГУ», Белгород, e-mail: gorelik@bsu.edu;*²*Полоцкая центральная городская больница, Беларусь;*³*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург*

Варикозное расширение вен нижних конечностей остается общей клинической проблемой от чисто косметических расстройств до связанных с венозной недостаточностью трофических нарушений – трофических язв. В статье представлены эпидемиология, методы диагностики и лечения варикозной болезни нижних конечностей. Возраст – единственный главный идентифицируемый фактор риска. Заболеваемость варикозной болезнью увеличивается линейно с возрастом. В статье обсуждаются вопросы особенностей консервативного и оперативного лечения данной патологии у больных пожилого и старческого возраста. Всем пациентам с варикозной болезнью необходимо ультразвуковое исследование венозной системы нижних конечностей, чтобы изучить венозную недостаточность до выбора метода лечения. Дуплексная ультрасонография, которая является легко доступным методом исследования, визуализирующим венозную систему нижних конечностей, неотъемлемая часть диагностики и ведения пациентов с варикозной болезнью. Ультразвуковая диагностика важна для планирования метода оперативного лечения, документируя степень сосудистой патологии, идентифицируя источник венозного рефлюкса и показывающий, присутствует ли глубокая венозная недостаточность. Существует большое разнообразие доступных методов лечения – от традиционных оперативных вмешательств до более новых, минимально инвазивных, которые легко переносятся пациентами пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: варикозная болезнь нижних конечностей, трофическая язва, пожилой и старческий возраст

**VARICOSE DISEASE OF LOWER EXTREMITIES,
ESPECIALLY IN PATIENTS OLDER AGE GROUPS****¹Gorelik S.G., ²Litynsky A.V., ³Polyakov P.I.**¹*National research university «Belgorod State University», Belgorod, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru;*²*Polotsk central city hospital, Republic of Belarus;*³*Institute of bioregulation and gerontology Russian Academy of Medical Sciences, St.Petersburg*

Varicose veins remain a common clinical problem and range from purely cosmetic disturbances to venous insufficiency related trophic ulcers. Prevalence, methods of diagnostics and treatment of varicose vein disease of the lower extremities is presented in article. Age is the only consistently identified risk factor. The incidence of varicose veins increases linearly with age. Questions of conservative and operative treatment features of present pathology in the elderly and older age patients are discussed. Untreated venous insufficiency in the deep or superficial system veins results in a progressive syndrome that causes pain, swelling, skin changes, and eventual tissue breakdown. All patients with varicose veins require an ultrasound examination of the venous system of the lower extremities to map the pattern of venous incompetence prior to treatment selection. Duplex Doppler ultrasonography, which is a readily available imaging modality that visualizes the lower extremity venous system, is an integral part of the evaluation and management of patients with varicose veins disease. Ultrasound evaluation is critical for planning procedures, documenting the extent of vascular pathology, identifying the source of venous reflux, and revealing whether deep venous insufficiency is present. There are a wide variety of available treatments, ranging from conventional surgical procedures to newer, minimally invasive procedures, which is a readily undergo of patient in the elderly and older age patients.

Keywords: varicose vein disease of the lower extremities, trophic ulcer, elderly and older age

Наличие огромного числа пациентов с хронической венозной недостаточностью и различными видами тяжелых осложнений, сопровождающихся потерей трудоспособности, является большой медико-социальной проблемой. В нашей стране, по самым приблизительным оценкам, она имеет место у 30 млн человек. Варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность представляют собой важную социально-экономическую проблему, так как в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости у лиц трудоспособного возраста, росту числа осложненных форм и, как следствие – к формированию стойкой нетрудоспособности.

Варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения. Заболевание характеризуется высокой распространенностью. Так, в США и странах Западной Европы около 25% населения страдает различными формами варикозной болезни [1].

Варикозным расширением вен называется заболевание с прогрессирующим течением, вызывающим необратимые изменения в поверхностных, коммуникационных и глубоких венах, а также в коже, подкожной основе, мышцах, костной и нервной тканях. Варикозное расширение вен – заболевание, характеризующееся неравномер-

ным увеличением просвета и длины вен, их извитостью, образованием узлов в участках истончения венозной стенки.

По данным различных авторов, варикозная болезнь встречается в 25% случаев, причем у женщин встречается гораздо чаще [2]. Хронические заболевания вен нижних конечностей достаточно распространены у работников промышленных предприятий г. Москвы и составляют 67,5% среди женщин, 50,4% мужчин, причем отмечается увеличение их частоты с возрастом [3]. В 70 лет заболевание встречается в 6–10 раз чаще, чем в возрасте 30 лет [4].

Исследования, проводимые в промышленных районах США, выявили, что у 50% больных с варикозным расширением вен нижних конечностей возраст более 55 лет [5].

Варикозная болезнь, приводящая к различным проявлениям хронической венозной недостаточности, влияет на состояние отдельных людей, а также на здоровье общества в целом. Большие траты на лечение тяжелых форм ХВН, а именно лечение трофических язв подтверждает, что проблема лечения варикозной болезни актуальна, в развитых странах затраты на лечение венозных трофических язв составляют 1–3% общего бюджета здравоохранения. Трофические язвы нижних конечностей встречаются в 4–5% у больных 80-летнего возраста. Чаще всего пациенты такого возраста обращаются за помощью не из-за варикозно расширенных вен, их беспокоят трофические нарушения (экзема, дерматит), трофические язвы. У пациентов данной возрастной группы очень часто присутствует сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца – 46%, артериальная гипертензия – 35%, хроническая обструктивная болезнь легких II ст. – 53,8, что не позволяет применить весь арсенал хирургического вмешательства [11].

Диагностика заболевания включает клинические и инструментальные методы обследования. Клиническое обследование включает выяснение жалоб, анамнез, осмотр. Учитывая большое количество рецидивов варикозной болезни, основой успешного лечения варикозного расширения вен нижних конечностей у больных старшей возрастной группы является тщательная диагностика. Результаты обследования позволяют нам выбрать адекватную тактику лечения [6].

К настоящему времени имеется большой набор инструментальных методик, однако наиболее часто применяются ультразвуковая диагностика в В-режиме, доплеровское исследование, метод рентгеноконтрастной флебографии [7, 8].

Ультразвуковое исследование обладает малой инвазивностью, с его помощью можно оценить состояние стенок вен нижних конечностей, их варикозную трансформацию, особенно у тучных больных, отметить устье малой подкожной вены. Ультразвуковая доплерография с цветным доплеровским картированием позволяет определить недостаточность клапанов сафено-бедренного, сафенопопliteального соустья, определить и разметить перфорантные вены, имеющие несостоятельные клапаны.

Диагностические мероприятия позволяют ответить на следующие вопросы: наличие рефлюкса крови по глубоким магистральным венам нижних конечностей, наличие рефлюкса через сафенопопliteальное и сафенофemorальное соустье, где расположено сафенопопliteальное соустье, наличие рефлюкса по поверхностным венам, выявление варикозно расширенных вен у тучных больных, наличие рефлюкса по перфорантным венам [1]. Анализ клинических и ультразвуковых данных обследования позволяет определить тактику оперативного лечения [9].

Лечебные мероприятия при варикозной болезни направлены на устранение симптомов болезни, предотвращение осложнений, улучшение качества жизни больных. Для достижения данных результатов необходимо решить следующие задачи: лечение нарушений гемодинамики, улучшение микроциркуляции, устранение косметического дефекта. Существуют консервативные, хирургические, флебосклерозирующие методы лечения.

Основой лечебных мероприятий при варикозной болезни является эластическая компрессия. Она показана всем пациентам с ХВН независимо от ее причины [10]. Сегодня используют медицинский трикотаж и эластические бинты. Применение медицинского трикотажа более удобно, не требует применения специальных навыков, не создает неудобств при носке, однако более дорогостоящее, и не каждый пациент старшей возрастной группы может себе это позволить. Медицинский трикотаж делится на 3 класса компрессии, пациентам с варикозным расширением вен C2-C4 по CEAP рекомендуется использование трикотажа 2-го класса компрессии, при C5-C6 показан трикотаж 3-го класса компрессии. Применение эластических бинтов более удобно при трофических язвах, выраженном отеком синдрома, послеоперационном периоде. При помощи эластичного бинта накладывают различные повязки, бандажи. Имеются бинты короткой, средней и длинной растяжимости. На ранних стадиях варикоз-

ной болезни используются бинты средней растяжимости. При наличии трофических нарушений применяют короткой растяжимости бинты, длинной же растяжимости используют в профилактических целях. Компрессионный трикотаж применяют ежедневно с утра, когда отек нижней конечности минимален, в течение всего дня, на протяжении всей жизни. Противопоказанием для применения компрессионной терапии являются облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, диабетическая ангиопатия, трофические язвы, не обусловленные хронической венозной недостаточностью, острые инфекционные заболевания мягких тканей нижних конечностей.

Фармакотерапия при лечении варикозной болезни нижних конечностей имеет следующие задачи: повышение тонуса вен, улучшение лимфотока, улучшение микроциркуляции, гемореологии, предупреждение тромботических осложнений, купирование воспалительных осложнений. Медикаментозное лечение используется при подготовке к оперативному лечению, при противопоказаниях к операции, в послеоперационном периоде для улучшения реабилитации оперированных больных, профилактики осложнений. Для лечения варикозной болезни применяются препараты системного и местного действия. К системным препаратам относятся: флеботоники, антиагреганты, периферические дилататоры, нестероидные противовоспалительные средства, энзимы, препараты метаболического действия, препараты на основе простагландина Е. К препаратам местного действия относятся мази и гели на основе веноактивных препаратов, гепарина, нестероидных противовоспалительных средств, кортикостероидные мази. Из препаратов системного действия в настоящее время наиболее широко применяется препарат микроионизированного диосмина(детралекс), имеющий самый высокий уровень доказательной эффективности [9]. Капилляропротективное и флеботонизирующее действие позволяет уменьшить выраженность таких неприятных симптомов венозной недостаточности, как тяжесть в ногах, венозную боль, судороги в икроножных мышцах, отеки. При длительном применении отсутствуют такие осложнения, как гастриты и аллергии. Препарат может применяться как монотерапия. При неосложненных формах течения болезни препарат принимается курсами по 2 таблетки два раза в день в течение двух месяцев два раза в год. При лечении трофических язв нижних конечностей курс лечения можно продлить до года.

Флебосклерозирующее лечение направлено на достижение косметического эффекта при лечении ретикулярного варикоза и у пациентов пожилого и старческого возраста не применяется. Следует предостеречь врачей и пациентов от неоправданно широкого применения препаратов, вызывающих облитерацию варикозных вен. Склерозирующая терапия – метод весьма эффективный у довольно ограниченного числа пациентов, пока болезнь локализуется только в притоках магистральных подкожных вен либо после ранее выполненных операций по поводу варикозной болезни. Его применение при наличии патологического кровотока в системе большой и малой подкожных вен чревато ранними рецидивами или опасными для пациента восходящими тромбозами. Учитывая значительное число неудовлетворительных результатов лечения и возникновение различных видов осложнений, компрессионной склеротерапией должны заниматься хирурги, прошедшие специальную подготовку и имеющие опыт в проведении данного метода лечения и сертификат [13]. Склерозирование может применяться только при остановке кровотечения из варикозно расширенных вен, а также для облитерации вен около трофических язв [14].

Несмотря на многовековую историю заболевания, оперативные методы остаются основными в лечении ВБНК. В России широкое использование хирургических методов лечения ВБНК связано еще и с тем, что в нашей стране преобладают клинически выраженные формы заболевания [12]. Основной целью хирургического лечения является устранение механизма болезни, а именно – патологических вено-венозных сбросов. Это достигается путем пересечения и перевязки недостаточных перфорантных вен, сафено-феморального и сафено-подвздошного соустья. С развитием современных малоинвазивных технологий старые представления о венэктомии, как об объемной и травматичной операции с «лампасными» разрезами ушли в прошлое [1]. Устье большой подкожной вены абсолютно полноценно обрабатывается из небольших косметических доступов по Бруннеру (т.н. «бикини-доступ»), диссекция перфорантных вен по Мюллеру и мини-флебэктомия крючками Варади позволяет обойтись без кожных разрезов на голени. При неосложненных формах ВБНК вполне возможно амбулаторное хирургическое лечение в режиме стационара одного дня [15]. Врачу любого звена необходимо понимать, что лечение ВБНК должно быть непрерывным и комплексным. Крайне важна преимущен-

ность. Неправильно думать, что лечебные мероприятия завершаются хирургическим вмешательством. Хронические заболевания системы нижней полой вены зачастую требуют пожизненного лечения, и это нужно разъяснять пациентам.

Существует большое количество пациентов, которым противопоказано оперативное лечение, в эту группу входят пациенты: старше 75 лет, больные пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, препятствующей проведению плановых оперативных вмешательств, а также пациенты, отказывающиеся от оперативного лечения. Учитывая изменения, обусловленные длительным существованием болезни, характеризующиеся обширным поражением венозной системы, нарушений микроциркуляции, лимфооттока, оперативное лечение не может быть применено ко всем пациентам данной возрастной группы. У пациентов старшей возрастной группы применение всех существующих сегодня методик оперативного лечения невозможно, вследствие чрезмерного поражения венозных сосудов, нарушения микроциркуляции, лимфооттока, трофических нарушений. У данных пациентов применяется комбинированная флебэктомия, удаляются варикозно измененные стволы магистральных подкожных вен, при этом предпочтение отдается инвагинационной флебэктомии. Удаление варикозно расширенных притоков производится с учетом трофических нарушений, производить это необходимо из небольших проколов кожи, стремиться не производить разрезов в области трофических изменений кожи. Диссекцию несостоятельных перфорантов предпочтительно производить эндоскопически, что позволит избежать послеоперационных осложнений, снизить сроки пребывания больного в стационаре, снизить стоимость лечения [16].

Цель исследования: изучить распространенность варикозной болезни нижних конечностей у больных старческого возраста, определить методы лечения данной патологии у лиц старшей возрастной группы.

Материалы и методы исследования

По нашим данным, за год в хирургических отделениях многопрофильных больниц города Белгорода было пролечено 64 пациента старческого возраста с варикозной болезнью нижних конечностей, что составило 8,7% от общего числа хирургической патологии в целом. Среди осложнений хронической варикозной болезни нижних конечностей встречаются острый восходящий тромбофлебит 22 (34,9%), трофические язвы 18 (28,6%), острый восходящий флеботромбоз 14 (28,2%), тромбоз 4 (6,3%), ТЭЛА 2 (3,2%), варикозный лимфостаз 2 (3,2%). Ведущую сопутствующую патологию данной группе со-

ставили заболевания сердечно-сосудистой системы 85 (65,9%), среди сердечно-сосудистой патологии выделяют: ИБС – 38 (44,7%), ГБ II – 20 (23,5%), ГБ III – 10 (11,8%), СН II – 9 (10,6%), СН III – 4 (4,7%), ХСН II – 3 (3,5%), ХСН III-IV – 1 (1,2%), далее следует патология дыхательной – 15 (11,6%), нервной – 13 (10,1%), эндокринной – 8 (6,8%), мочевыделительной – 4 (3,1%) систем, желудочно-кишечного тракта – 2 (1,6%), прочая патология – 2 (1,6%). Учитывая наличие и тяжесть сопутствующей патологии, только в 14,1% случаев было произведено оперативное лечение в экстренном порядке по поводу острого восходящего тромбофлебита и острого восходящего флеботромбоза.

Таким образом, лечение варикозной болезни нижних конечностей должно быть комплексным и непрерывным. Крайне важна преемственность. Неправильно думать, что лечебные мероприятия завершаются хирургическим вмешательством. Хронические заболевания системы нижней полой вены зачастую требуют пожизненного лечения, и это нужно разъяснять пациентам.

Список литературы

1. Амбулаторная ангиология: руководство для врачей; под ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литтерра, 2007.
2. Берган Дж. Лечение наружного кровотечения из варикозно расширенных вен. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – Т.6, №2. С. 53–60.
3. Богданов А.Е., Золотухин И.А. Практическое значение инструментальных методов диагностики хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Грудн. и сердечно-сосуд. хир. – 1993. – №2. – С. 23–26.
4. Гавриленко А.В., Вахрамьев П.Е. Ошибки в обследовании и лечении больных с варикозной болезнью нижних конечностей и их роль в возникновении рецидива болезни // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – №1.
5. Диагностика и лечение послеоперационных рецидивов варикозной болезни / И.М. Игнатъев, Р.А. Бредихин, Л.И. Сафиуллина, Т.Н. Обухова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – №2.
6. Лесько В.А., Ефимович Л.Л. Панфлебоэзография при варикозной болезни. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т.7, №3. – С. 51–57.
7. Роднянский Д.В., Фокин А.А., Агаханян А.Р. Особенности комплексного лечения декомпенсированных стадий хронической венозной недостаточности нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста // Флебология. – 2008. – №1.
8. Сабельников В.В., Шулепова Е.К. Варикозная болезнь нижних конечностей. Современный взгляд на проблему // Мир медицины. – 2001. – №3–4.
9. Микронизированный диосмин (детралекс®) при лечении трофических язв венозной этиологии – европейский опыт / В.С. Савельев, А.В. Покровский, С.В. Сапелкин, В.Ю. Богачев, Л.И. Богданец, И.А. Золотухин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т.12, №3. – С. 53–60.
10. Флебология: руководство для врачей; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001.
11. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий г. Москвы / А.И. Кириенко, [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, №1.
12. Чернуха Л.М., Гуч А.А. Ультразвуковая диагностика и классификация варикозной болезни // Флебология. – 2008. – №3. – С. 28–34.

13. Beaglehole R. Salmond C.E., Prior I.A.M. Varicose veins in New Zealand. Prevalens and severity / N.Z. med. J. – 1976. – Vol.84. – P. 396–399

14. Callam M.J. Epidemiology of varicose veins // Br J Surg. – 1994 Feb. – №81(2). – С. 167–73.

15. Основные принципы дуплексного сканирования вен нижних конечностей при хронических заболеваниях вен: согласительный документ Международной ассоциации флебологов / Coleridge-Smith, N. Labropoulos, H. Partsch, K. Myers, A. Nicolaides, A. Cavezzi. Часть I P // Флебология. – 2008. – №1.

16. Stemmer R. Strategies of treatment by compression and mobilization // Bruustatt, France. – 1995. – 182 p.

References

1. Ambulatornaya angiologia. Rykovodstvo dlya vrachev pod redaktsiy Kirienko A.I., Koshkina V.M., Bogacheva V.Yu. (Ambulatory angiology. Guideline for physician under the editorship of Kirienko A.I., Koshkina V.M., Bogacheva V.Yu.). Moscow, Litterra, 2007.

2. Bergan G. Lechenie naruzhnogo krovotecheniya iz varikozno rasshirenykh ven. (Treatment of external hemorrhage from a varicose veins). Angiologia and vascular surgery, 2000, Vol. 6, no.2, p. 53–60.

3. Bogdanov A.E., Zolotukhin I.A. Prakticheskoe znachenie instrumentalnykh metodov diagnostiki khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhich konechnostey. (Practical importance of instrumental diagnostic techniques of chronic lower extremity venous insufficiency). Thoracic and cardiovascular surgery, 1993, 2. pp. 23–26.

4. Gavrilenko A.V., Vachratyan P.E. Oshibki v obsledovanii i lechenii bolnykh s varikoznoy boleznью nizhich konechnostey i ich rol v vozniknovenii retsediva bolezni. (Errors in the inspection and treatment of patients with a varicose vein disease of the lower extremities and their role in rise of relapse of disease). Angiologia and vascular surgery, no. 1, 2008.

5. Ignatev I.M., Bredichin R.A., Saphiullina L.I., Obuchova T.N. Diagnostika i lechenie posleoperatsionnykh retsidivov varikoznoy bolezni. (Diagnostics and treatment of postoperative relapse of a varicose vein disease). Angiologia and vascular surgery, 2003, no. 2.

6. Lesko V.A., Ephimovich L.L. Panflebiologiya pri varikoznoy bolezni. (Panphlebology at a varicose vein disease). Angiologia and vascular surgery, 2001, Vol. 7, no. 3. pp. 51–57.

7. Rodnyanskiy D.V., Fokin A.A., Agachanyan A.R. Oso-bennosti kompleksnogo lecheniya decompensirovannykh stadiy khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhich konechnostey u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. (Features of complex treatment of elderly and older age patients with a

chronic lower extremity venous insufficiency in decompensated stages). Phlebology, 2008, no. 1.

8. Sabelnikov V.V., Shulepova E.K. Varikoznaya bolezni nizhich konechnostey. Sovremennyy vzglyad na problemu. (Varicose vein disease of the lower extremities. Modern view on a problem). Medicine world, no. 3–4, 2001.

9. Savelev V.S., Pokrovskiy A.V., Sapelkin S.V., Bogachev V.Yu., Bogdanets L.I., Zolotuchin I.A. Mikronizirovanny diosmin (detraleks) pri lechenii trophicheskikh yavv venoznoy etiologii – evropeiskiy opyt. (Micronized diosmin (detralex®) at treatment of trophic ulcers of a venous ethiology- the European experience). Angiologia and vascular surgery, 2006, Vol. 12, no. 3. pp. 53–60.

10. Flebiologia. Rukovodstvo dlya vrachev pod redaktsiy V.S. Saveleva. (Phlebology: guideline for physician under the editorship of V.S. Savelev). Moscow, Medcine, 2001.

11. Chronicheskie zabolevaniya ven nizhich konechnostey u rabotnikov promyshlennykh predpriyatiy goroda Moskvy. Kipienko A.I. (Chronic lower extremity venous disease at workers of the industrial enterprise in Moscow). Angiologia and vascular surgery, 2004, Vol. 10, no. 1.

12. Chernukha L.M., Guch A.A. Ultrazvukovaya diagnostika i klassifikatsiya varikoznoy bolezni. (Ultrasound diagnostics and classification of a varicose vein disease). Phlebology, 2008, no. 3. pp. 28–34.

13. Beaglehole R. Salmond C.E., Prior I. A. M. Varicose veins in New Zealand. Prevalens and severity. N.Z. med. J.1976. Vol. 84. pp. 396–399

14. Callam M.J. Epidemiology of varicose veins.Br J Surg. 1994 Feb. 81(2). pp. 167–73.

15. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs; UIP (Union Internationale of Phlebology) consensus document. Part I. Basic principles. Vasa 2008, no. 1.

16. Stemmer R. Strategies of treatment by compression and mobilization. Bruustatt, France. 1995. 182 p.

Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2, Национального исследовательского университета «Белгородский государственный университет», г. Белгород;

Ильницкий А.Н., д.м.н., первый заместитель директора АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.04.2012.

УДК 616.831-004:616.1]-092

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: evg.derevnina@yandex.ru

Проведен анализ взаимосвязи наличия и формы фибрилляции предсердий с когнитивными нарушениями у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В исследование включены 43 больных с наличием фибрилляции предсердий, а также 20 – без нарушения сердечного ритма, с хронической сердечной недостаточностью I-III ФК. Критериями исключения выступили острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе по данным ЯМРТ головного мозга, нарушения углеводного обмена, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки брахиоцефальных сосудов по данным дуплексного исследования, возраст старше 65,0 лет. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи и расширенное нейропсихологическое обследование. Выявлено ухудшение показателей памяти и внимания у пациентов с фибрилляцией предсердий, более низкие показатели получены в группе с постоянной формой.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные тесты, сердечно-сосудистая патология

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Derevnina E.S., Persashvili D.G., Shvarts Y.G.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: evg.derevnina@yandex.ru

We have done the analysis of the relationship of the presence and form of atrial fibrillation with cognitive impairment in patients with cardiovascular pathology. Were included in the study 43 patients with the presence of atrial fibrillation, as well as 20 – without violations of heart rhythm, with chronic heart failure of the I-III FC. Exclusion criteria were acute violations of cerebral circulation in history according to the MRI of the brain, disorders of carbohydrate metabolism, hemodynamically significant stenosis and atherosclerotic plaques brachiocephalic vessels according to the duplex studies, age over 65,0 years. All patients were administered General clinical examination, electrocardiography, standard echocardiography, tetrapolar rheovasography of vessels of the head and neck and the extensive neuropsychological assessment. Identified the deterioration of memory and attention in patients with atrial fibrillation, lower values obtained in the group with a permanent form.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive tests, cardiovascular pathology

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется у 1 % взрослого населения [13] и является одной из наиболее частых причин инвалидизирующих церебральных тромбоэмболий и повторных госпитализаций. В то же время сама специфика болезни (клинические проявления, последствия, характер лечения) определяет ее существенное влияние на актуальную жизненную ситуацию, интеллект и систему личностных отношений больного [1].

Фибрилляция предсердий, помимо тяжелых церебральных осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения в результате тромбоэмболий, способствует гипоперфузии жизненно важных органов за счет колебания сердечного выброса. Ухудшение церебрального кровотока способствует формированию или прогрессированию когнитивной дисфункции. Когнитивные показатели являются высшими корковыми функциями человека, относящимися к познанию окружающего мира: память, внимание, мышление, скорость психомоторных процессов, при нарушениях которых в тяжелых случаях возможно развитие деменции [3]. В настоящее время накоплены убедительные свидетельства по-

вышенного риска сосудистых и нейродегенеративных деменций у больных с ФП [11]. Очевидно, что у социально активных больных (в допензионном возрасте), больных с идиопатической формой ФП вероятность деменции невысока, а последствия ФП для когнитивного функционирования могут быть неглубокими, но все же создающими определенные трудности в повседневной жизни [1]. В научно-практическом плане остается недостаточно изученным соотношение ФП и когнитивной дисфункции, не достигающей клинически значимой степени выраженности.

В литературе широко освещены вопросы формирования когнитивных расстройств при естественном старении, артериальной гипертензии и сахарном диабете. Процесс инволютивных изменений в головном мозге связан с атрофическими изменениями в лобных долях, постцентральной и верхней височной извилине, зрительной коре [3]. При артериальной гипертензии возможными механизмами нарушения когнитивных функций являются развитие лейкоареоза и бессимптомных лакунарных инфарктов [7, 8, 9]. Механизмы формирования когнитивной дисфункции у пациентов с фибрил-

ляцией предсердий только начинают изучаться.

Среди наиболее вероятных патофизиологических механизмов связи ФП и деменции выделяют «немые» тромбоэмболические церебральные ишемии, а также церебральную гипоперфузию в результате колебания сердечного выброса. Показано, что когнитивные нарушения снижают приверженность антикоагулянтной терапии, что, в свою очередь, по механизму «порочного круга», увеличивает вероятность тромбоэмболических осложнений и дальнейшего когнитивного снижения [15].

Приверженность к терапии зачастую связана с эмоциональными нарушениями и особенностями личностного реагирования на заболевание. Нередко главным препятствием к достижению целей лечения оказываются тревожно-депрессивные нарушения, которые, вероятно, могут оказывать существенное воздействие и на когнитивный статус, приводя к гипердиагностике нарушений памяти, внимания и мышления. Распространенность депрессивных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается значительно чаще, чем при других формах соматических патологий. Тревожные и депрессивные расстройства характерны также для больных с нарушениями ритма сердца, выраженность которых определяется видом сердечной аритмии вне зависимости от этиологии заболевания [2, 5, 6]. Кроме того, в ряде исследований доказано [2, 10, 12, 14], что вне зависимости от объективных показателей тяжести состояния эмоциональная реакция на заболевание, а также личностные особенности, связанные с эмоциональной лабильностью, оказывают существенное влияние на качество жизни больных ФП.

Итак, характер патологии – ФП, определяемый вовлеченностью сердечно-сосудистой системы, вероятностью тромбоэмболических осложнений, психотравмирующими последствиями, делает актуальным исследование когнитивных дисфункций и дезадаптивных реакций на заболевание у пациентов с данным нарушением ритма [1].

Цель исследования: изучение взаимосвязи наличия и формы ФП с когнитивными нарушениями.

Материалы и методы исследования

Критерием включения в исследование являлись документированная фибрилляция предсердий и наличие кардиоваскулярного заболевания (ИБС и/или АГ). Контрольную группу составили пациенты без нарушения сердечного ритма на ЭКГ, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследование не включались больные, у которых отмечались острые или подострые формы ишемической болезни

сердца (ИБС), выраженная экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), признаки перенесенных инсультов по данным ЯМРТ, возраст старше 65 лет.

Критерии исключения продиктованы необходимостью максимально ограничить влияние на результаты патологии с доказанным воздействием на когнитивную функцию. Артериальная гипертензия (АГ) не отнесена к критериям исключения по соображениям частого сочетания этой патологии с ФП у пациентов всех возрастных групп [7, 8].

Таким образом, в исследование включены 45 пациентов с фибрилляцией предсердий и 17 человек с кардиальной патологией без нарушения сердечного ритма. Группу с персистирующей формой определили 29 пациентов и 16 человек – группу с перманентной. Средний возраст пациентов составил 58,0 лет. Мужчин включено 34 человека, женщин – 28, больных с АГ – 56 человек.

Данные анамнеза и клинического осмотра заносились в формализованную историю болезни. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи и расширенное нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов. Применялись следующие методики: MMSE для исключения деменции, вербальный и невербальный подтесты Векслера (5 и 7 варианты), корректурная проба Бурдона, визуально-аналоговые шкалы для оценки памяти, внимания и состояния здоровья пациентами [3,8]. Кроме того, проводилась ЯМРТ головного мозга для исключения перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения.

Для оценки эмоционального состояния использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983).

С помощью данных методик проведена оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания, уровень тревожно-депрессивных расстройств. Каждым пациентом дана его (ее) собственная оценка памяти, внимания и состояния собственного здоровья с помощью визуально-аналоговых шкал. Оценка по визуально-аналоговым шкалам предполагала графическую отметку пациентом на неградуированной шкале длиной 10 см, каждый сантиметр которой соответствует выраженности 10% памяти, внимания или состояния здоровья.

Сопоставление по количественным характеристикам проводилось с использованием одномерного дисперсионного анализа или Mann-Whitney U-критерия [4]. При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи между когнитивными и психоэмоциональными характеристиками.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении нейропсихологического тестирования у большинства кардиаль-

ных пациентов возникли трудности, причем худшие показатели получены в группе пациентов с фибрилляцией предсердий. Статистически значимые различия выявлены при выполнении субтеста Векслера 7, оценивающего нейродинамические показатели когнитивной сферы (скорость переключения внимания и психомоторных процессов) и по результатам визуально-аналоговых шкал оценки памяти и внимания (табл. 1). Медианы результатов субтестов Векслера у пациентов с нарушением ритма были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 10, при считающемся нормальным

среднем уровне от 12 до 14) [8]. В противоположность этому собственная оценка памяти и внимания у пациентов с фибрилляцией предсердий оказалась выше оценки пациентов с синусовым ритмом при равном отношении пациентов к своему общему самочувствию.

Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона пациентов с фибрилляцией предсердий (в частности, медиана показателя концентрации внимания составила 0,89) соответствовали оценке выполнения пробы – «хорошо» и были несколько ($p > 0,1$) выше результатов пациентов с синусовым ритмом.

Таблица 1

Показатели когнитивных тестов у пациентов с фибрилляцией предсердий и без нарушений сердечного ритма (медиана и квартили)

Показатель	Без нарушений сердечного ритма	Пациенты с фибрилляцией предсердий	Статистическая значимость отличий (p)
Векслер 5, у.е.	11,2 (10,2;12,3)	10,3 (9,8;11,3)	0,3
Векслер 7, у.е.	45,3 (41,1;49,5)	38,8 (35,1;42,5)	0,04
Оценка памяти, %	57,1 (46,5;67,6)	71,4 (65,6;77,2)	0,017
Оценка внимания, %	54,0 (42,5;65,5)	73,2 (67,2;79,2)	0,014
Концентрация внимания, по пробе Бурдона, у.е.	0,87 (0,83;0,91)	0,89 (0,86;0,92)	0,65
Скорость выполнения пробы Бурдона, ед/мин	119,5 (108,6;130,5)	122,5 (112,6;130,5)	0,8
Точность выполнения пробы Бурдона, у.е.	2,4 (1,5;3,34)	3,9 (2,4;5,4)	0,2

П р и м е ч а н и е . Оценка проводилась в условных единицах (Векслера 5,7, концентрация внимания и точность выполнения пробы Бурдона), процентном отношении (визуально-аналоговые шкалы оценки памяти, внимания и здоровья) и единиц в минуту (скорость выполнения пробы Бурдона).

При сравнении результатов тестирования у пациентов с различной формой фибрилляции предсердий когнитивные нарушения оказались более выражены при постоянной форме мерцательной аритмии (субтесты Векслера 5,7), причем эти же пациенты выстави-

ли собственную оценку памяти и внимания выше больных с персистирующей формой. По результатам пробы Бурдона, при сравнении данных в группах с различными формами фибрилляции предсердий различия оказались статистически незначимыми (табл. 2).

Таблица 2

Показатели нейропсихологического тестирования пациентов с постоянной и персистирующей формой фибрилляции предсердий (медиана и квартили)

Показатель	Постоянная форма	Персистирующая	Статистическая значимость отличий (p)
Векслер 5, у.е.	10,0 (8,9;11,1)	11,0 (10,4;11,9)	0,06
Векслер 7, у.е.	36,4 (31,0;41,9)	42,6 (39,3;45,9)	0,04
Оценка памяти, %	73,7 (65,5;81,9)	64,1 (57,3;71,0)	0,077
Оценка внимания, %	72,6 (64,0;81,3)	69,0 (61,0;76,9)	0,5
Концентрация внимания, по пробе Бурдона, у.е.	0,88 (0,86;0,91)	0,88 (0,83;0,94)	0,97
Скорость выполнения пробы Бурдона, ед/мин	122 (114;131)	118(106;130)	0,54
Точность выполнения пробы Бурдона, у.е.	3,4 (1,8;5,0)	3,4 (2,3;4,5)	0,99

П р и м е ч а н и е . Оценка проводилась в условных единицах (Векслера 5,7, концентрация внимания и точность выполнения пробы Бурдона), процентном отношении (визуально-аналоговые шкалы оценки памяти, внимания и здоровья) и единиц в минуту (скорость выполнения пробы Бурдона).

Существенной статистической взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, стажем гипертонии, наличием перенесенного инфаркта миокарда у наших пациентов установлено не было, что, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: не пожилой возраст, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной церебрального повреждения.

Следует добавить, что оцениваемые субтестом Векслера 5 оперативная слухоречевая память, субтестом Векслера 7 и пробой Бурдона внимание контролируются височными и затылочными долями головного мозга: восприятие зрительной информации (характерно для затылочных долей) и ее переработка (в этом процессе кроме затылочных долей участвуют также и височные).

В ходе оценки эмоционального статуса у пациентов с различными формами ФП, статистически значимых взаимосвязей между уровнем тревоги, депрессии и результатами когнитивных тестов не получено. Таким образом, у наших пациентов можно исключить ложный эффект когнитивного снижения, обусловленного эмоциональными проявлениями.

Выявленные взаимосвязи подтверждают возможность использования выбранных тестов для оценки когнитивных функций у больных с фибрилляцией предсердий.

Заключение

У пациентов с фибрилляцией предсердий отмечается снижение когнитивных функций (памяти и внимания) по сравнению с аналогичными кардиальными больными без нарушения сердечного ритма. Большой дефицит когнитивной сферы зафиксирован у пациентов с постоянной формой. Наряду с этим, пациенты с нарушением ритма гораздо в меньшей степени отмечают снижение таких когнитивных показателей, как память и внимание, чем кардиальные больные без нарушения ритма. Последнее может свидетельствовать о различиях в восприятии болезни у больных с аритмиями и без нарушения сердечного ритма. Очевидно, фибрилляция предсердий создает определенные предпосылки для развития когнитивной дисфункции, а одним из ведущих патогенетических факторов когнитивного дефицита может являться снижение церебральной перфузии. Полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном поражении височных и затылочных долей головного мозга при фибрилляции предсердий различных форм, что требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Алехин А.Н., Трифонова Е.А., Лебедев Д.С. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 45–54.
2. Евсина О.В. Качество жизни, тревожно-депрессивные нарушения и прогноз у больных с различными формами фибрилляции предсердий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2009.
3. Евстигнеев В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. – Минск: Белпринт, 2009.
4. Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2009. – 188 с.
5. Крятова Т.В. Особенности обследования и лечения больных с фибрилляцией предсердий, страдающих нозогениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010.
6. Ломакин В.В., Копылов Ф.Ю., Никитина Ю.М. Психосоматические особенности течения фибрилляции предсердий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 61–65.
7. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. // Consilium medicum. – 2007. – № 1(2). – С. 61–63.
8. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
9. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера, 2005. – 320 с.
10. Яковенко Т.В., Шубик Ю.В., Костюк Г.П., Крятова Т.В. Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2006. – № 44. – С. 26–29.
11. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // Vasc. Health. Risk. Manag. – 2008. – Vol. 4, №2. – P. 363–381.
12. Dorian P., Jung W., Newman D. et al The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 6. – P. 1303–1309.
13. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82(8A). – P. 2N–9N.
14. Lane D.A., Langman C.M., Lip G.Y. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation // J. Psychosom. Res. – 2009. – Vol. 66, №3. – P. 203–210.
15. Van Deelen B.A., van den Bemt P.M., Egberts T.C. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation // Drugs Aging. – 2005. – Vol. 22, №4. – P. 353–360.

References

1. Alekhin A.N., E.A. Trifonova, Lebedev D.S. Psikhologicheskie problemy v aritmologii (na modeli fibrillatsii predserdij) // Vestnik aritmologii. 2011. no. 63. pp. 45–54.
2. Evsina O.V. Kachestvo zhizni, trevozhno-depressivnye narusheniya i prognoz u bol'nykh s razlichnymi formami fibrillatsii predserdij: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Rjazan', 2009.
3. Evstigneev V.V. Kognitivnye narusheniya v nevrologicheskoy praktike. Mn.: Belprint, 2009.
4. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistika dlja vrachej, biologov i ne tol'ko... Chast' 2. Kak izuchat' svyazi. – Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2009. 188 p.
5. Krjatova T.V. Osobennosti obsledovaniya i lecheniya bol'nykh s fibrillatsiej predserdij, stradajushchikh nozogenijami: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Spb., 2010.

6. Lomakin V.V., Kopylov F.Ju., Nikitina Ju.M. Psichosomaticheskie osobennosti techenija fibrilljacji predserdij // Kardiologija i serdečno-sosudistaja khirurgija. 2009. no. 1. pp. 61–65.
7. Ostroumova O.D., Desnickaja I.V. Vlijanie Rozuvastatina na kognitivnye funkicii. // Consilium medicum. 2007. no. 1(2). pp. 61–63.
8. Starchina Ju.A. Rannaja diagnostika i lechenie kognitivnykh rasstrojstv pri arterial'noj gipertonii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2006.
9. Suslina Z.A. Oчерки angionevrologii. M.: «Atmosfera», 2005. 320 p.
10. Jakovenko T.V., Shubik Ju.V., Kostjuk G.P., Krjatoва T.V. Struktura i dinamika nozogennykh psikhicheskikh reakcij u bol'nykh s razlichnymi formami fibrilljacji predserdij // Vestnik aritmologii. 2006. no. 44. pp. 26–29.
11. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // Vasc. Health. Risk. Manag. 2008. Vol. 4, no. 2. pp. 363–381.
12. Dorian P., Jung W., Newman D. et al The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 6. pp. 1303–1309.
13. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 82(8A). pp. 2N–9N.
14. Lane D.A., Langman C.M., Lip G.Y. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation // J. Psychosom. Res. 2009. Vol. 66, no. 3. P. 203–210.
15. Van Deelen B.A., van den Bemt P.M., Egberts T.C. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation // Drugs Aging. 2005. Vol. 22, no.4. pp. 353–360.

Рецензенты:

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития России», г. Саратов;

Клочков В.А., д.м.н., заведующий лабораторией Артериальной гипертензии ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.03.2012.

УДК 616.127-005.8-036.11-02-06:616.327.3-002-036.12].001.891.53-07(045)

КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Джукаева Х.Р., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Минздрава России,
Саратов, e-mail:halida09@mail.ru

Цель: изучить клинические, лабораторные, эхокардиографические характеристики и данные Холтеровского мониторирования у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от перенесенного хронического тонзиллита. Материал и методы: в исследование было включено 67 больных с острым инфарктом миокарда давностью 1–2 суток. Проводились сбор анамнеза, оценка клинических факторов, осмотр небных миндалин, клинический и биохимический анализы крови, учитывались маркеры некроза миокарда, ЭКГ с расчетом дисперсии интервала QT, ЭХОКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ. Результаты. У 28 больных в анамнезе был подтвержденный ХТ. У больных с ХТ существенно чаще развивалась острая сердечная недостаточность, глюкоза крови при поступлении была выше ($p = 0,004$), КДР правого желудочка был относительно увеличен, а средняя ЧСС днем и максимальная ночью достигали больших величин, чем у остальных пациентов. Заключение: таким образом, для больных с установленным хроническим тонзиллитом в анамнезе характерно более тяжелое течение острого инфаркта миокарда, что проявлялось в более частом развитии острой сердечной недостаточности, относительно высокими значениями глюкозы крови при поступлении, а также в увеличением КДР правого желудочка и ЧСС в течение суток. Кроме того, у этих больных инфаркт чаще локализовался на передней стенке левого желудочка.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, хронический тонзиллит, острая сердечная недостаточность, правый желудочек, глюкоза

CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DEPENDENCE ON THE TRANSFER CHRONIC TONSILLITIS

Dzhukaeva K.R., Shvarts Y.G.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail:halida09@mail.ru

Aim: To study the clinical, laboratory and echocardiographic characteristics and Holter monitoring information of patients with acute myocardial infarction depending on the transferred chronic tonsillitis. Material and methods: The study included 67 patients with acute myocardial infarction, prescription of 1–2 days. Conducted of anamnesis and evaluation of clinical factors, examination of the tonsils, the clinical and biochemical blood tests were taken into account markers of myocardial necrosis, the echocardiographic with the calculation of the dispersion of the interval QT, echocardiography, Holter echocardiographic monitoring. Results: The chronic tonsillitis in anamnesis were confirmed in 28 patients. In patients with chronic tonsillitis considerably more developed congestive heart failure, blood glucose at admission was higher ($p = 0,004$), the course-diastolic dimensions of the right ventricle was relatively increased, and the average maximum heart rate during the day and night, reached higher values than other patients. Conclusion: Thus, for patients with established chronic tonsillitis in anamnesis characterized by a more severe course of acute myocardial infarction, which was manifested in the more frequent development of acute heart failure, relatively high values of blood glucose at admission, as well as an increase in the course-diastolic dimensions of the right ventricle and heart rate during the day. Also in these patients infarction localization more often in the anterior wall of the left ventricle.

Keywords: acute myocardial infarction, chronic tonsillitis, acute heart failure, the right ventricle, glucose

Известно, что инфаркт миокарда нередко развивается и при отсутствии общепризнанных факторов риска этой патологии. Современными исследователями получено достаточное количество сведений о позитивной связи между сердечно-сосудистой патологией и персистирующими вирусными и бактериальными инфекциями, что позволяет существовать инфекционной гипотезе атерогенеза. К этому следует добавить, что риск развития осложнений ИБС на фоне ряда инфекционных заболеваний возрастает [2]. Хорошо известно, что острые формы ИБС протекают с активным участием типичных для воспалительных реакций элементов, при этом около 50 % всех инфарктов

происходит у людей с нормальным уровнем липидов крови, но страдающих сопутствующими воспалительными заболеваниями. В таком случае можно думать о сочетанной патологии, которой свойственно взаимоотягощение вследствие наличия тесной функциональной связи между пораженными органами.

Особый интерес может представлять взаимосвязь острого инфаркта миокарда с хроническим тонзиллитом, крайне частым заболеванием, связанным с системным воспалением.

По данным разных авторов, хронический тонзиллит среди взрослого населения встречается в 4–10 % случаев заболевания,

а детей в 12–15% [5,1]. В настоящее время известно около 100 различных заболеваний, во многом обязанных своим происхождением хроническому тонзиллиту. Наиболее выражены изменения внутренних органов при декомпенсированной форме хронического тонзиллита. Они обусловлены воздействием нервно-рефлекторного, бактериемического, токсиемического и аллергического факторов [4].

К настоящему времени известно, что наряду с хорошо изученным и досконально описанным влиянием хронического тонзиллита на формирование патологии сердца, суставов и почек существует большое число других сопряженных болезненных проявлений. В том числе, очаговая инфекция в небных миндалинах может привести к ослаблению функции островковой ткани поджелудочной железы и выделению протеолитического фермента, разрушающего эндогенный и экзогенный инсулин [4].

Необходимо отметить, что если говорить о больных с ИБС и острым инфарктом миокарда, большинству из которых за 50, то тонзиллит мог быть лишь длительным неблагоприятным предшествующим фоном, поскольку на момент сердечной катастрофы уже происходят инволютивные возрастные изменения лимфаденоидной ткани глоточного кольца и миндалины таковые уже не определяются [1].

Все изложенное позволяет сделать вывод о том, что больные с хроническим тонзиллитом в анамнезе формируют обширную группу риска по многим тяжелым соматическим нарушениям и в том числе сердца, которые требуют к себе повышенного внимания со стороны врача [4].

Цель: изучить клинические, лабораторные, эхокардиографические характеристики и данные Холтеровского мониторирования у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от перенесенного хронического тонзиллита.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 67 больных (44 мужчины, 23 женщины), в возрасте от 37 до 83 лет, средний возраст $64,1 \pm 9,8$ лет с острым инфарктом миокарда давностью 1–2 суток. Средняя длительность коронарного анамнеза составила $14,9 \pm 8,8$ лет. Диагноз инфаркта миокарда устанавливался на основании сочетания клинических данных, повышении уровня КФК МВ более чем в два раза и данных ЭКГ. Все пациенты получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию. Проводились сбор анамнеза, оценка клинических факторов, осмотр небных миндалин. Учитывались пол, возраст, длительность анамнеза ИБС, наличие в анамнезе инфарктов, инсультов, локализация инфаркта миокарда, а также рецидив инфаркта в стационаре или

появление постинфарктной стенокардии, наличие мерцательной аритмии, сахарного диабета, развитие летального исхода. В стационаре фиксировались рецидивы инфаркта по стандартным критериям, развитие летального исхода, класс сердечной недостаточности по Killip при поступлении. Всех пациентов условно разделили на 2 группы: в первую группу объединены больные, у которых при поступлении 1–2 класс Killip, а во вторую группу вошли пациенты с 3–4 классом Killip. Объединение больных в группы сделано для увеличения статистической значимости возможных различий. Критериями исключения были острый инсульт, злокачественные новообразования, другие критические состояния.

Проводился целенаправленный опрос больных для выяснения характерных симптомов [1] хронического тонзиллита в анамнезе, кроме того учитывалось наличие верифицированного отоларингологом диагноза «хронический тонзиллит».

Выполнялись клинический и биохимический анализы крови, учитывались маркер некроза миокарда КФК-МВ, ЭКГ с расчетом дисперсии интервала QT, эхокардиография через 7–13 дней после поступления и Холтеровское мониторирование в период госпитализации. В данном сообщении для анализа использовались конечно-диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-систолический размер правого предсердия (КСР ПП), конечно-систолический размер левого предсердия (КСР ЛП), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), фракция выброса (ФВ) которая рассчитывалась на основании модифицированного метода Simpson.

Для сравнения групп пациентов использовался многофакторный дисперсионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа 67 обследованных больных с острым инфарктом миокарда в анамнезе инфаркт миокарда имели 25 больной, артериальная гипертония – 61 больной, сахарный диабет был у 13 пациентов, перенесенный инсульт у 5 больных. До изучаемого инфаркта 1 функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA отмечался у 10, II ФК – у 26, III ФК – у 27, и IV ФК – у 4 больных. У 51 больных отмечался Q-инфаркт миокарда. Передняя локализация инфаркта выявлена у 35, задняя у 27, боковая у 5 больных. За время нахождения в стационаре рецидив инфаркта миокарда на 5–7 сутки был у 5 пациентов из них 3 смерти (разрыв миокарда). Из 67 больных с острым инфарктом миокарда отмечали у себя симптомы хронического тонзиллита в течение жизни 55 из них. У 28 больных ранее специалистом был выставлен и документирован диагноз хронического тонзиллита, у 7 из них проводилась двусторонняя тонзилэктомия. Все наши больные были разделены на 2 группы: с подтвержденным хроническим

тонзиллитом (28 больных) и остальные пациенты (39).

У больных с подтвержденным хроническим тонзиллитом инфаркт локализовался достоверно чаще ($p < 0,05$) на передней стенке миокарда левого желудочка (64,3%), локализация в задней стенке левого желудочка выявлена у 35,7% пациентов. В группе без подтвержденного тонзиллита: передний инфаркт миокарда зарегистрирован у 43,6%, боковой – 10,3%, задний инфаркт миокарда у 46,1%. Что касается тяжести клинической картины, то у пациентов с документированным хроническим тонзиллитом существенно чаще ($p < 0,05$) развивалась острая сердечная недостаточность (табл. 1).

Таблица 1
Степень острой сердечной недостаточности в зависимости от наличия документированного тонзиллита

Killip	Подтвержденный хронический тонзиллит	Без подтвержденного тонзиллита	Всего
1-2	22 (78,6%)	37 (94,9%)	59
3-4	6 (21,4%)	2 (5,1%)	8
	28	39	67

Примечание: зависимость степени Killip от наличия в анамнезе подтвержденного хронического тонзиллита ($p < 0,05$).

В группе больных с подтвержденным хроническим тонзиллитом глюкоза крови при поступлении была выше, чем во

2-й группе ($p = 0,004$). Данное различие по результатам многофакторного дисперсионного анализа не зависело от наличия сахарного диабета. ЭХОКГ выявила только одно различие: у пациентов с подтвержденным хроническим тонзиллитом КДР правого желудочка был большим, чем у больных без тонзиллита ($p = 0,01$). По другим клиническим, эхокардиографическим и биохимическим показателям, в том числе КФК-МВ, ЭКГ (дисперсии интервала QT), перенесенным инфарктом миокарда отличий не выявлено (табл. 2).

По данным Холтеровского мониторирования, средняя ЧСС в течение дня и максимальная ЧСС ночью у больных с подтвержденным хроническим тонзиллитом значимо выше, чем у пациентов без хронического тонзиллита, схожая, но не достоверная статистически, тенденция отмечалась в отношении максимальной ЧСС днем и циркадного индекса. По другим данным отличий не выявлено (табл. 3).

Можно полагать, что для больных с перенесенным хроническим тонзиллитом характерно более тяжелое течение острого инфаркта миокарда. Во-первых, это проявлялось в большей частоте развития острой сердечной недостаточности. Во-вторых, у этих же пациентов, инфаркт миокарда, локализовался несколько чаще на передней стенке миокарда левого желудочка, локализация в задней стенке левого желудочка выявлялась реже, чем у больных без тонзиллита, при этом известно, что задний инфаркт протекает с меньшим числом осложнений и меньшей летальностью [7].

Таблица 2
Лабораторные и эхокардиографические показатели пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденного хронического тонзиллита ($M \pm SD$)

Показание	С подтвержденным хроническим тонзиллитом ($n = 28$)	Без хронического тонзиллита ($n = 39$)	p
Возраст, годы	$65,23 \pm 2,29$	$62,54 \pm 1,74$	0,375
Глюкоза ммоль/л	$7,58 \pm 0,62$	$5,97 \pm 0,22$	0,004
КФК МВ ед/л	$80,35 \pm 10,01$	$101,30 \pm 13,47$	0,319
КДР ПЖ см	$3,04 \pm 0,19$	$2,66 \pm 0,05$	0,015
КДР ЛЖ см	$5,20 \pm 0,18$	$5,17 \pm 0,13$	0,913
КСРПП см	$3,65 \pm 0,12$	$3,65 \pm 0,05$	0,979
ФВ, %	$54,78 \pm 4,28$	$52,87 \pm 2,70$	0,702
КСРЛП см	$3,90 \pm 0,17$	$4,02 \pm 0,07$	0,726
КСРЛЖ см	$3,43 \pm 0,21$	$3,44 \pm 0,16$	0,968
КДО ЛЖ мл	$107,33 \pm 11,57$	$107,11 \pm 8,17$	0,988
КСО ЛЖ мл	$64,20 \pm 10,37$	$57,66 \pm 5,72$	0,597

Примечание. p – статистическая значимость отличий.

Таблица 3

Данные Холтеровского мониторирования пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденного хронического тонзиллита ($M \pm SD$).

Данные Холтеровского мониторирования	С подтвержденным хроническим тонзиллитом ($n = 28$)	Без хронического тонзиллита ($n = 39$)	Все больные ($n = 67$)	p
ЧСС максимальное днем	$109,8 \pm 36,6$	$102,5 \pm 20,4$	$104,3 \pm 24,5$	0,137
ЧСС минимальное днем	$56,6 \pm 10,6$	$54,5 \pm 11,6$	$55,5 \pm 11,1$	0,278
ЧСС среднее днем	$78 \pm 20,7$	$68,8 \pm 10,9$	$71,7 \pm 13,7$	0,037
ЧСС максимальное ночью	$90,4 \pm 21,1$	$83,1 \pm 16,5$	$84,9 \pm 17,4$	0,047
ЧСС минимальное ночью	$54,2 \pm 9,8$	$53,3 \pm 10,9$	$53,5 \pm 10,4$	0,617
ЧСС среднее ночью	$62,3 \pm 11,3$	$62,6 \pm 10,4$	$62,3 \pm 10,9$	0,365
Циркадный индекс	$123,4 \pm 18,1$	$111,8 \pm 11,7$	$114,7 \pm 14,1$	0,174
Количество желудочковых экстрасистол	1137 ± 2113	1784 ± 5463	1544 ± 4484	0,740
Количество суправентрикулярных экстрасистол	270 ± 536	597 ± 1674	483 ± 1385	0,504

Примечание: p – статистическая значимость отличий.

Большая тяжесть инфаркта косвенно подтверждается относительно высокими значениями глюкозы крови при поступлении у лиц с перенесенным тонзиллитом. На протяжении длительного времени считалось, что возникающие в острый период ИМ нарушения метаболизма глюкозы являются следствием повышенного содержания в крови катехоламинов и кортизола в ответ на острое повреждение миокарда, что отражает развитие стрессовой реакции и сопровождается дисфункцией левого желудочка, воспалительным ответом. Рассматривалось как адаптивная реакция, не требующая неотложной коррекции [8].

Установлено, что повышенный уровень глюкозы крови у больного на момент госпитализации ассоциирован с высокой летальностью, как в период стационарного лечения, так и в течение первого года после инфаркта вне зависимости от наличия СД в анамнезе [3, 10]. В случае наличия СД значительное увеличение летальности ассоциировано с гликемией ≥ 11 ммоль/л, в то время как у пациентов без СД указанное пороговое значение существенно ниже и составляет 6,1–6,6 ммоль/л [10]. Следует отметить, что у наших больных с подтвержденным хроническим тонзиллитом уровень глюкозы при поступлении был выше 6,6 ммоль/л, а повышенный уровень глюкозы при поступлении рассматривают как независимый предиктор не только смертельного исхода, но и сердечной недостаточности и внутригоспитальных осложнений [9, 10]. Этим можно частично объяснить, почему у пациентов с хроническим тонзиллитом существенно чаще ($p < 0,05$) развивалась острая сердечная недостаточность. И наоборот, более тяжелое поражение сердца могло обуславливать

большой уровень стресса и большой уровень глюкозы в крови.

Нельзя также исключить, что предшествующая очаговая хроническая инфекция в небных миндалинах могла способствовать ослаблению функции островковой ткани поджелудочной железы и выделению протеолитического фермента, разрушающего эндогенный и экзогенный инсулин [4]. В результате острый инфаркт миокарда может провоцировать декомпенсацию уже имеющихся в организме нарушений углеводного обмена, которые являются следствием перенесенного хронического тонзиллита.

При исследовании данных ЭХОКГ выявлено, что у больных подтвержденным хроническим тонзиллитом КДР правого желудочка увеличен по отношению к больным без тонзиллита ($p = 0,01$). Различий в размерах левых камер сердца установлено не было, что несколько противоречит большей клинической выраженности левожелудочковой недостаточности у больных с перенесенным тонзиллитом. В настоящее время характер нарушения функции правого желудочка при патологии левого сердца и в том числе при ОИМ продолжает изучаться. Четкой связи с нарушением систолической функции правого желудочка, степенью легочной гипертензии не получено. КДР правого желудочка может быть увеличен при инфаркте правого желудочка [6].

Распространение на правый желудочек характерно для больных преимущественно при трансмуральном заднем инфаркте миокарда с вовлечением в зону некроза и заднего отдела межжелудочковой перегородки. Изолированное поражение правого желудочка встречается лишь у 3–5% и даже реже, преимущественно у пациентов с хро-

ническим легочным сердцем [7]. В нашей работе инфаркт правого желудочка целенаправленно не верифицировался, кроме того задний инфаркт у пациентов с перенесенным тонзиллитом выявлялся реже. В этой связи вряд ли увеличение КДР правого желудочка правомерно объяснять его инфарктированием. При неполном объяснении механизма явления, все же расширение правого желудочка можно считать неблагоприятным признаком.

По данным Холтеровского мониторирования, у пациентов ЧСС менялось в течение суток в зависимости от наличия перенесенного тонзиллита. При его наличии в целом ЧСС была выше. Здесь следует отметить, все больные получали в стационаре максимально переносимые ими дозы В-адреноблокаторов. ЧСС является одним из ключевых факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде, а укорочение диастолы при тахикардии приводит к уменьшению времени, в течение которого происходит кровоток в коронарных артериях, что сопровождается ухудшением перфузии, развитием ишемии миокарда и повышением риска повреждения атеросклеротической бляшки. Давно известно, что уровень ЧСС достоверно коррелирует с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ. У больных ИБС ЧСС более 70 уд./мин является независимым предиктором ИМ и ССО. ЧСС обладает большей прогностической значимостью в отношении смерти мужчин, нежели женщин. Высказано предположение, что продолжительность жизни предопределена жизненным энергоресурсом клетки, а величина ЧСС является маркером, и ключевым фактором, определяющим уровень метаболизма индивидуума [11]. Таким образом, большую ЧСС, также как и относительно повышенный уровень глюкозы, можно считать маркерами большего уровня стресса и большей тяжести острого инфаркта миокарда у пациентов с перенесенным хроническим тонзиллитом.

Заключение

Таким образом, для больных с установленным хроническим тонзиллитом в анамнезе характерно более тяжелое течение острого инфаркта миокарда, что проявлялось в более частом развитии острой сердечной недостаточности, относительно высоких значениях глюкозы крови при поступлении, а также в увеличении КДР правого желудочка и ЧСС в течение суток. Кроме того, у больных с подтвержденным хроническим тонзиллитом инфаркт локализовался несколько чаще на передней стенке левого желудочка.

Список литературы

1. Бабияк В.И., Накатис Я.А. Клиническая оториноларингология: Руководство для врачей. – СПб.: Гиппократ, 2005 – С. 498.
2. Басинкевич Б.А., Шахнович Р.М., Мартынова В.Р. Роль хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекций в развитии ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 4–9.
3. Митковская Н.П., Данилова Л.И., Статкевич Т.В. Гипергликемия в остром периоде инфаркта миокарда // Медицинский журнал. – 2009. – № 4.
4. Овчинников А.Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 7. – С. 4.
5. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: руководство для врачей. – 2001. – С. 293.
6. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике // Эхокардиография. – М: Видар, 2008. – С. 122.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда: монография. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003 – С. 18.
8. Asadollahi K. Hyperglycaemia and mortality // J.R. Soc. Med. – 2007. – Vol. 100. – P. 503–507.
9. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 260–268.
10. Deedwania P. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1610–1619.
11. Lavi S. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis // International Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 123. – P. 117–122.

References

1. Babiyak V.I., Nakatis J.A. Clinical otolaryngology: A Guide for Physicians. – St. Petersburg: Hippocrates, 2005. 498 p.
2. Basinkevich B.A., Shakhnovich R.M., Martynov B.R. The role of Chlamydia, Mycoplasma, and cytomegalovirus infections in the development of coronary heart disease. Cardiology. 2003. no. 11, pp. 4–9.
3. Mitkovskaya N.P., Daniel L.I., Statkevich T.V. Hyperglycemia in acute myocardial infarction. Journal of Medicine. 2009. no 4.
4. Ovchinnikov A. YU., Slavsky A.N., Fetisov I.S. Chronic tonsillitis and its associated diseases. Russian Journal of medical. 1999. no 7, 4
5. Palchun V.T., Kryukov A.I. Otorhinolaryngology: A Guide for Physicians. 2001. 293 p.
6. Rybakov M.K., Alekhin M.N., Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound. Echocardiography. M: Vidar. 2008. 122 p.
7. Syrkin A.L. Myocardial infarction: a monograph. Medical News Agency. 2003. 18 p.
8. Asadollahi K. Hyperglycaemia and mortality. J.R. Soc. Med. 2007. Vol. 100, pp. 503–507.
9. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings // Diabetes and Vascular Disease Research. 2008. Vol. 5, no. 4. pp. 260–268.
10. Deedwania P. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Circulation. 2008. Vol. 117. pp. 1610–1619.
11. Lavi S. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: impact on long-term prognosis. International Journal of Cardiology. 2008. Vol. 123, pp. 117–122.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией Артериальной гипертензии ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 25.04.2012.

УДК 615.2/.3.036:616.23/.25-036.8.-08

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВРАЧАМИ-КАРДИОЛОГАМИ И ТЕРАПЕВТАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – СТАТИНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Едигарова Н.А., Кабакова Т.И., Осипова В.А.

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

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной заболеваемости, смертности и инвалидности населения трудоспособного возраста. Изучены демографическая ситуация и показатели здоровья населения Ставропольского края. Выявлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 170,8 чел., в том числе 55,5 чел. от ишемической болезни сердца (ИБС) на 100 тыс. населения. Анализ анонимных данных 319 карт стационарных больных позволил установить возрастные категории госпитализированных с ИБС. Среди таких пациентов 7,3% моложе 40 лет. Установлено, что 77,7% пациентов имели показатели общего холестерина более чем в 2 раза (4,5 ммоль/л при нормативе 1,8 ммоль/л) превышающие нормативные значения. В результате анализа врачебных назначений установлено, что только 27,3% пациентов получали статины. Социологический опрос 33 врачей показал, что они информированы о 88,6% лекарственных препаратов (ЛП) – статинов. Основными факторами при назначении статинов для 100% опрошенных является эффективность ЛП. Из числа анкетированных 14% врачей стремятся к достижению у больных нормативного показателя холестерина липопротеинов низкой плотности. Подчеркнута необходимость повышения информированности врачей о ЛП – статинах. По результатам исследования подготовлено информационное письмо для врачей о торговых наименованиях статинов, формах их выпуска, использовании адекватных дозировок, стоимости курсового лечения, которое используется в медицинских организациях Кавказских Минеральных Вод.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, общий холестерин, лекарственные препараты, статины, социологический опрос

EVALUATION CARDIOLOGIST AND INTERNISTS DRUGS – STATINS USED IN THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Edigarova N.A., Kabakova T.I., Osipova V.A.

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

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity, mortality and disability of working age population. Studied the demographics and health indicators of the Stavropol Territory. Revealed that mortality from cardiovascular disease is 170,8 persons. Including 55,5 people from coronary heart disease (CHD) per 100 thousand population. Analysis of anonymous data card 319 in-patients allowed to establish ages hospitalized with coronary artery disease. Among these patients, 7,3% under the age of 40 years. Found that 77,7% of patients had values for total cholesterol by more than 2-fold (4,5 mmol / l compared to a standard 1,8 mmol/l) higher than normative values. An analysis of medical prescriptions found that only 27,3% of patients received statins. Opinion poll showed 33 physicians that they are aware of the 88,6% of drugs (LP) – statins. The main factors in the appointment of statins for 100% of the respondents is the efficiency of the LP. Of those surveyed 14% of physicians strive to achieve in patients with standard ratio of low density lipoprotein cholesterol. Stressed the need to raise awareness of physicians about the LP – statins. The study prepared a newsletter for physicians about the trade names of statins, their modes of production, the use of adequate doses, the cost of a course of treatment, which is used in medical institutions of the Caucasian Mineral Waters.

Keywords: cardiovascular disease, coronary heart disease, total cholesterol, drugs, statins, a survey

В настоящее время уделяется большое внимание лечению сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено ее широкой распространенностью во всем мире, включая Россию. Эти заболевания являются не только лидирующей причиной заболеваемости, но и смертности, и инвалидности населения трудоспособного возраста.

Учитывая, что в России по данным ВОЗ сохраняется проблема продолжительности жизни, напрямую связанная с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в трудоспособном возрасте, сочли необходимым провести анализ демографической ситуации и показателей здоровья населения Ставропольского края. Источником служили данные информационно-аналити-

ческого центра Министерства здравоохранения Ставропольского края. Численность населения края на 01.01.2010 года составила 2711,8 тыс. чел. и увеличилась на 4,5 тыс. чел. в сравнении с предыдущим годом. Прирост населения обеспечен в основном миграцией. Несмотря на то, что уровень общей смертности в 2010 году снизился на 4,1% и стал самым низким за последнее десятилетие, в то же время увеличилась смертность от болезней системы кровообращения. Смертность в трудоспособном возрасте на 100 тыс. населения соответствующего возраста по краю составила 466,1 чел., где значительная доля приходится на смертность от заболеваний системы кровообращения 170,8 чел., в том

числе 55,5 чел. от ишемической болезни сердца (ИБС).

Среди показателей здоровья особое место занимает заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, оказывающая влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. Следует отметить, что заболеваемость взрослого населения в Ставропольском крае ниже, чем в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах и в целом по России, но уступает Краснодарскому краю. Так, в 2010 году зарегистрировано всего заболеваний взрослого населения 90862,4, в том числе болезней системы кровообращения – 15188,6 случаев на 100 тыс. населения. Соответствующая закономерность прослеживается в регионе Кавказских Минеральных Вод (КМВ). Главным рычагом воздействия на эти отрицательные факторы является профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В основе первичной и вторичной профилактики названных заболеваний находятся мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска: низкой физической активности, ожирения, повышенного артериального давления, курения, и прежде всего, липидных нарушений. Следует отметить, что повышенный уровень атерогенных липидов является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений [7, 8]. Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза холестерина – статинов позволила существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 9, 10].

Быстрый рост количества оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) и их многочисленных аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями, является характерной особенностью современного фармацевтического рынка в России.

Гиполипидемическая терапия является важным компонентом лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом [1]. Использование ЛП-статинов служит эффективным решением в отношении стабилизации атеросклеротической бляшки, способствует снижению воспалительных реакций, нормализации функции эндотелия и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Опыт длительного применения статинов выявил снижение сердечно-сосудистой смертности и общей смертности на 25–40 % [6].

Анализ данных литературы также показал, что за рубежом за последнее десятиле-

тие назначение статинов возросло с 32,2 до 88,8 % , в то время как в России число больных ИБС, получающих статины, достигло только 28,3 % от общего количества обследованных [5].

Настоящее исследование выполнено на базе 4-х городских больниц городов-курортов КМВ в течение 2010–2011 гг.

В результате проведенного анализа выкопировок анонимных данных 319 карт стационарных больных, госпитализированных по поводу ишемической болезни сердца в кардиологические отделения, установлено, что более половины больных находятся в возрасте старше 60 лет (54,7 %), 38 % в возрасте от 41 до 60 лет, в то же время 7,3 % – это пациенты моложе 40 лет. Следует отметить, что 77,4 % пациентов имели показатели общего холестерина больше 4,5 ммоль/л, в том числе у 51,4 % больных этот показатель был выше 5,5 ммоль/л. Анализ врачебных назначений показал, что только 27,3 % пациентов получали статины, что соответствует общероссийским данным.

С целью совершенствования лекарственного обеспечения больных с данной патологией, нами проведен социологический опрос, который является основным методом получения маркетинговой информации о потребителях [3, 4]. Поэтому при проведении исследований на рынке ЛП методы прикладной социологии нашли широкое применение.

Инструментом проведенного социологического опроса служила специальная разработанная нами анкета, состоящая из четырех взаимосвязанных частей: информации о профессиональных данных респондента, его информационных предпочтениях, терапевтической эффективности лекарственных препаратов и частоты используемых дозировок, информированности о статинах.

Респондентами являлись 33 врача – терапевтов и кардиологов, из которых 51,5 % – работают в стационарах, 39,4 % врачей ведут прием в городских поликлиниках и 9,1 % работают в санаториях.

Далее нами был проведен анализ профессиональных данных респондентов. Необходимо подчеркнуть, что в опросе приняли участие врачи с большим опытом практической деятельности, так как 70,4 % из них имеют стаж работы более 20 лет. При этом большинству опрашиваемых присвоены квалификационные категории, из них первая – 22,5 и 62,1 % – высшая категория.

Наиболее предпочтительными источниками информации для 100 % опрошенных является посещение лекций, семинаров и информация, полученная от медицинских

представителей о ЛП-статинах. Положительно оценивают информацию, полученную на курсах повышения квалификации, и используют её в своей практической деятельности 77% врачей. Сведения о ЛП-статинах из Интернета используют в своей

практической деятельности 54% врачей. Также 54% врачей делятся опытом их назначения пациентам с коллегами. Вместе с тем только 8% врачей регулярно читают периодическую медицинскую литературу (рис. 1).



Рис. 1. Результаты наиболее предпочтительных источников информации о лекарственных препаратах – статинах для врачей-кардиологов и терапевтов

Среди причин низкого использования статинов 85% респондентов отметили высокую стоимость ЛП, 77% – психологический барьер пациентов и 62% – побочные эффекты (рис. 2).

С целью определения предпочтений врачей, как промежуточных потребителей лекарственных препаратов, нами был изучен современный региональный фармацевтический рынок статинов, представленный 35 торговыми наименованиями, из которых врачи информированы только о 88,6% лекарственных препаратах – статинах. Социологический опрос врачей показал, что

более половины опрошенных считают наиболее эффективными такие лекарственные препараты, как Липримар (54%), Торвакард (62%), Аторис (64%), Зокор (52%), Вазилип (68%), Крестор (54%). При этом врачи имеют большой практический опыт с генерическими ЛП-Аторис, Вазилип, Торвакард, которые в свою очередь отвечают требованиям доступности и качества. Низкую оценку эффективности получили лекарственные препараты Аторвастатин ЛЕКСВМ (8%), Овенкор (8%), Симвакард Алкалоид (16%), являющиеся менее изученными и не имеющими доказательной базы.

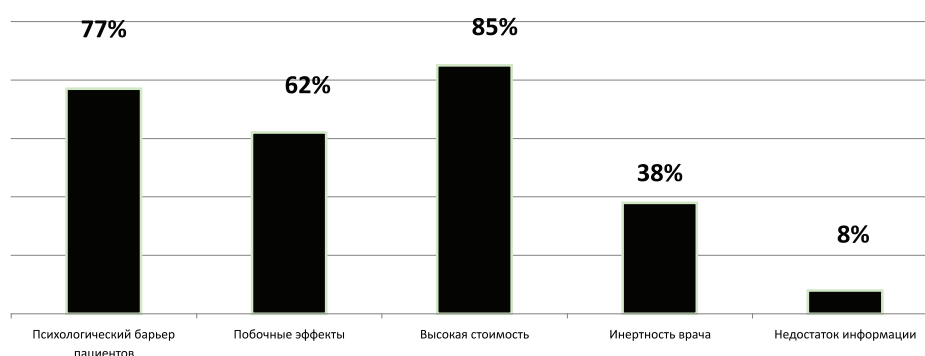


Рис. 2. Рейтинг причин, влияющих на низкое использование гиполипидемических средств – статинов

Предпочтительными дозировками статинов врачи указали следующие: 20 мг аторвастатинов (72%), 20 мг симвастатинов (69%), 10 мг розувастатинов (88%), в то время, как по данным исследования STELLAR: 10 мг розувастатина по вероятному уровню снижения атерогенных липидов приравнивается к 20 мг аторвастатина и 40 мг симвастатина [1, 8].

Следует отметить, что основными факторами, которыми респонденты руководствуются при выборе и назначении ЛП-статинов является эффективность ЛП, основанная на сведениях доказательной медицины – 100%, на личный опыт положительного действия статинов, обуславливающих стабильное течение ишемической болезни сердца, опираются 92% врачей.

Для 77% врачей важное значение имеет отсутствие побочных эффектов, а также стоимость лекарственного препарата и страна-производитель.

Анализ анкетирования показал, что основным критерием эффективности ЛП-статинов в 100% случаев врачи считают снижение уровня общего холестерина. При этом только 31% врачей дополнительно контролируют снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), из них 8% респондентов стремятся добиться показателей ХС ЛПНП в диапазоне от 3,0 до 4,0 ммоль/л, 78% – от 2,0 до 3,0 ммоль/л, 14% опрошенных – менее 2,0 ммоль/л. В то время, как в «Национальных Российских рекомендациях по лечению атеросклероза», принятых в 2011 году, утвержден показатель ХС ЛПНП – 1,8 ммоль/л. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости повышения информированности врачей по достижению целевых уровней атерогенных липидов.

По результатам проведенного исследования нами подготовлено информационное письмо **«Статины для лечения и профилактики ишемической болезни сердца»** с целью повышения информированности врачей о торговых наименованиях статинов, формах выпуска, стоимости месячного курса лечения ЛП – статинами, использовании адекватных дозировок, которое используется врачами – кардиологами и терапевтами в медицинских организациях Кавказских Минеральных Вод.

Список литературы

1. Статины в современной кардиологической практике / Ю.Н. Беленков [и др.] – М., 2007. – 64 с.
2. Грацианский Н.А. Средства, снижающие уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови во вторичной профилактике коронарной болезни сердца и её осложнений // Мед. вестник. – 2006. – № 6 (349). – С. 12–13.
3. Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых. Третий отчет национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP), 2001 // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 19–24.
4. Дремова Н.Б. Концепция маркетинговых исследований ассортимента лекарственных средств в фармацевтических организациях / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // Экономич. вестн. фармации. – 1998. – № 12. – С. 67–74.
5. Затеишиков Д. А. Проблемы безопасности статинов // Фарматека. – 2005. – № 8. – С. 75–78.
6. Затеишиков Д. А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения // Фарматека. – 2006. – № 3. – С. 101–106.
7. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М., 2010. – С. 474–483.

8. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 48–53.

9. Статины – клинические и метаболические эффекты у больных с прогрессирующей и стабильной стенокардией / И.В. Логачева [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 5. – С. 38–42.

10. Рудакова А. В. Нужны ли статины в стационарах? Фармакоэкономический аспект проблемы // Атмосфера кардиологии. – 2004. – № 1. – С. 40–43.

References

1. Statiny v sovremennoj kardiologicheskoj praktike / Ju.N. Belenkov [i dr.] M., 2007. 64 p.
2. Gracianskij N.A. Sredstva, snizhajuwie uroven' holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti v krvi vo vtorichnoj profilaktike koronarnoj bolezni serdca i ejo oslozhenij // Med. vestnik. 2006. no. 6 (349). pp. 12–13.
3. Diagnostika, ocenka i lechenie giperholesterinemii u vzroslyh. Tretij otchet nacional'noj obrazovatel'noj programmy SSHA po holesterinu (NCEP), 2001 // Klinich. farmakologija i terapija. 2002. T. 11, no. 3. pp. 19–24.
4. Dremova N.B. Konceptija marketingovyh issledovanij assortimenta lekarstvennyh sredstv v farmacevticheskix organizacijah / N.B. Dremova, E.V. Lazareva // Jekonomich. vestn. farmacii. 1998. no. 12. pp. 67–74.
5. Zatejwikov D.A. Problemy bezopasnosti statinov // Farmateka. 2005. no. 8. pp. 75–78.
6. Zatejwikov D.A. Statiny: naibolee aktual'nye voprosy primenenija // Farmateka. 2006. no. 3. pp. 101–106.
7. Kardiologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.N. Belenkova, R.G. Oganova. M., 2010. pp. 474–483.
8. Karpov Ju.A. Statiny v profilaktike i lechenii svjazannyh s aterosklerozom zabolevanij: jeffektivnost' i bezopasnost' // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2005. no. 2. pp. 48–53.
9. Statiny – klinicheskie i metabolicheskie jeffekty u bol'nyh s progressirujuwej i stabil'noj stenokardiej / I.V. Logacheva [i dr.] // Kardiologija. 2005. no. 5. pp. 38–42.
10. Rudakova, A. V. Nuzhny li statiny v stacionarah? Farmakojekonomicheskij aspekt problemy / A. V. Rudakova // Atmosfera kardiologii. 2004. no. 1. pp. 40–43.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.

УДК 616.12-005.4-073.97:616.132.2-007.271-07

ЗНАЧЕНИЕ КАРТИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ СЕРДЦА ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КРОНАРНЫХ СОСУДОВ

¹Загидуллин Б.И., ¹Хафизов Р.Р., ²Загидуллин Ш.З., ²Загидуллин Н.Ш.

¹ГАОУ Республики Татарстан «Больница скорой медицинской помощи»,
Набережные Челны, e-mail: bsmphelny@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: rectorat@bgmy.ru.

Установлено, что методика картирования поверхности сердца (КПС) обеспечивает более высокую чувствительность к локальным изменениям миокарда, проецирующимся вне области регистрации стандартных грудных отведений. Целью работы было изучение особенностей электрического поля сердца у больных с многососудистым поражением коронарных сосудов по данным КПС в сравнении с другими методами исследования. У 57 больных с двух- и трехсосудистым поражением коронарных артерий у 47 человек в контрольной группе было проведено КПС в 90 отведениях на всей поверхности грудной клетки. Получены корреляционные зависимости между интегрированной оценкой суммарного поражения коронарных артерий («jeopardy score») и индексом нарушения локальной сократимости, для больных без инфаркта миокарда в анамнезе $r = 0,82, p < 0,01$, с перенесенным non-Q инфарктом миокарда $r = 0,80, p < 0,001$ и Q – инфарктом миокарда $r = 0,47, p < 0,01$. Метод КПС может быть одним из дополнительных методов диагностики признаков ишемической болезни сердца у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.

Ключевые слова: картирование поверхности сердца, коронарография, аорто-коронарное шунтирование, многососудистое поражение

SIGNIFICANCE OF BODY SURFACE POTENTIAL MAPPING IN THE DIAGNOSTICS OF MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

¹Zagidullin B.I., ¹Hafizov R.R., ²Zagidullin S.Z., ²Zagidullin N.S.

¹State Emergency Clinic of Republic Tatarstan, Naberezhnye Chelny, e-mail: bsmphelny@mail.ru;

²Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bgmy.ru.

It is shown that body surface potential mapping (BSPM) provides greater sensitivity to myocardial ischemia and infarction than the standard electrocardiogram. The goal of the study was to investigate electric body surface of the heart in compare with other methods in patients with multivessel CAD. In 57 patients with two and three CAD and 47 – in the control group the BSPM in 90-leads on the whole torso were performed. Obtained correlations between the total integrated coronary artery stenosis («jeopardy score») and the index of myocardial contractility in patients without a myocardial infarction (MI) was $r = 0,82, p < 0,01$, in previous non-Q MI $r = 0,80, p < 0,001$ and Q – MI $r = 0,47, p < 0,01$. Thus BSPM could be an additional diagnostic methods in the diagnostics of multivessel CAD.

Keywords: body surface potential mapping, bypass surgery, multivessel coronary artery disease

В России, как и в большинстве индустриально развитых стран, заболевания сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности населения [1, 2], и из всех причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на ишемическую болезнь сердца приходится 53 % смертей [3].

Наиболее распространенным методом диагностики ишемии миокарда до настоящего времени остается электрокардиография. Между тем возможности общепринятых ЭКГ-методик в выявлении локальных ишемических процессов в сердечной мышце, характерных для ИБС, не превышают 75–79% [10]. Электрокардиографическая информация, полученная с помощью стандартной 12-канальной ЭКГ, может быть расширена при помощи кардиограммы с большим количеством отведений, т.е. поверхностного многоканального ЭКГ-картирования [4, 5, 6, 7]. Установлено, что ме-

тодика картирования поверхности сердца (КПС) обеспечивает более высокую чувствительность к локальным изменениям миокарда, проецирующимся вне области регистрации стандартных грудных отведений [8, 9]. Исходя из интересов практической кардиологии, особое значение, по нашему мнению, представляет поиск критериев диагностики ИБС у больных методом КПС. Кроме того, важным представляется определить взаимосвязь данных эхокардиографии, коронарографии и электрических потенциалов сердца.

Целью было изучение электрического поля сердца у больных с многососудистым поражением коронарных сосудов по данным картирования поверхности сердца в сравнении с данными эхокардиографии и коронарографии.

Материал и методы и исследования

Опытную группу составили 57 больных (средний возраст $55,07 \pm 5,79$ лет) все мужского пола, с двух-

и трехсосудистым поражением коронарных артерий. В контрольную группу вошли 47 человек (средний возраст $51,7 \pm 7,1$ лет), у которых при тщательном клиническом, лабораторном, рентгенологическом, эхокардиографическом и электрокардиографическом обследовании признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы найдено не было. Больные с многососудистым поражением коронарных артерий, по данным коронарографии, были разделены нами на три основные группы:

- 1) больные стенокардией II–IV ФК без перенесенного инфаркта миокарда (9 человек);
- 2) больные стенокардией II–IV ФК с перенесенным в анамнезе поп-Q инфарктом миокарда (20 человек);
- 3) больные стенокардией II–IV ФК с перенесенным в анамнезе Q инфарктом миокарда (28 человек).

Для характеристики степени поражения миокарда при эхокардиографии был выбран индекс локальной сократимости левого желудочка (ИНЛС), а при коронарографии подсчитывался процент стеноза коронарных артерий и индекс суммарного поражения коронарных артерий («jeopardy score», JS). По данным клинико-лабораторного обследования 9 (15,8%) человек страдали стенокардией II–IV ФК без перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, 20 (35,1%) человек имели в анамнезе перенесенный поп-Q инфаркт миокарда, 28 (49,1%) – Q инфаркт миокарда. По данным селективной коронарографии, 28 (49,1%) человек имели двухсосудистое поражение коронарных артерий, из них у 6 человек отмечено гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой артерии и огибающей артерии, у 18 – передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии, у 4 – огибающей артерии и правой коронарной артерии. У 29 (50,9%) человек имело место поражение трех основных коронарных артерий.

Для КПС использовался диагностический комплекс «КАД-03» («ДНК и К» г. Тверь), который обеспечивает регистрацию 90 монополярных грудных отведений, КПС с помощью 18 монополярных отведений, окружающих поверхность грудной клетки по 5 горизонтальным уровням, на каждом из которых фиксировали 9 отведений с передней и 9 – задней

поверхностей грудной клетки. Первый пояс располагался на уровне второго межреберья (плечевых суставов), II – третьего межреберья (подмышечных впадин), III – четвертого межреберья по среднеключичным линиям, IV – на уровне мечевидного отростка, V – на середине расстояния между мечевидным отростком грудины и пупком.

Оцифрованные в виде текстового файла ЭКГ во всех 90 отведениях переносились для дальнейшей обработки в программу Microsoft Excel. Для всех групп проводилось построение карт зубцов Q, R, S, ST, –ST, +ST, T, –, +T и вычислялись следующие параметры: ΣQ , ΣR , ΣS , ΣST , $\Sigma -ST$, $\Sigma +ST$, ΣT , $\Sigma -T$, $\Sigma +T$, где $\Sigma(\dots)$ – сумма амплитуд всех электродов для определенного зубца или сегмента, которая указывалась в миллиметрах.

При статистическом анализе использовались критерий Стьюдента для непрерывных переменных, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ROC (Receiver Operating Characteristics) анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе и в сравнении с контрольной группой суммарных показателей основных зубцов и сегментов картограммы в исследуемой группе получены следующие данные: с большой степенью достоверности показатель ΣQ был выше ($p < 0,001$), а суммарные показатели зубца R – достоверно ниже ($p < 0,01$). Суммарный амплитудный показатель смещения сегмента ST – ΣST – в группе был достоверно ниже ($p < 0,001$), а показатель $\Sigma -ST$ – достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,001$). Показатель $\Sigma +ST$ был ниже, но достоверно не отличался от нормы. Отмечено значимое снижение суммы амплитуд зубца T ($p < 0,01$), в основном за счет снижения суммарных амплитудных значений положительных зубцов T, $p < 0,05$ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели КПС у больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	Критерий t
ΣQ	$-70,1 \pm 28,3$	$-103,6 \pm 43,8^{***}$	-4,28
ΣR	$332,3 \pm 118,2$	$273,9 \pm 77,2^{**}$	-2,41
ΣS	$-239,3 \pm 60,5$	$-227,2 \pm 68,5$	0,84
ΣST	$14,6 \pm 9,7$	$6,5 \pm 12,6^{***}$	-3,27
$\Sigma -ST$	$-11,4 \pm 3,5$	$-15,4 \pm 6,5^{***}$	-3,75
$\Sigma +ST$	$25,9 \pm 10,6$	$21,9 \pm 11,9$	-1,59
ΣT	$43,5 \pm 23,1$	$30,4 \pm 25,3^{**}$	-2,42
$\Sigma -T$	$-32 \pm 14,9$	$-32,3 \pm 17,3$	-0,08
$\Sigma +T$	$75,5 \pm 27,3$	$62,6 \pm 29,7^*$	-2,01

Примечание. Параметры исследуемой группы и критерий Стьюдента в сравнении с нормой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В группе с многососудистым поражением коронарных артерий нами отмечены аналогичные с группой однососудистого поражения изменения ЭПС [6]. Изменения со стороны

сегмента ST, проявляющиеся в уменьшении суммарных значений сегмента и увеличении суммарных отрицательных значений, и зубца T, характеризующиеся в уменьшении как

суммарных, так и суммарных положительных значений, являлись критерием хронической ИБС [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

В первой группе у больных без перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда статистически значимая отрицательная сильная корреляционная зависимость получена

между суммарными значениями сегмента ST (рис. 1) индексом нарушения локальной сократимости (ИНЛС), $r = -0,78$, $p = 0,01$. Также получена отрицательная корреляционная зависимость средней степени между суммарными положительными значениями сегмента ST и ИНЛС, $r = -0,68$, $p < 0,05$.

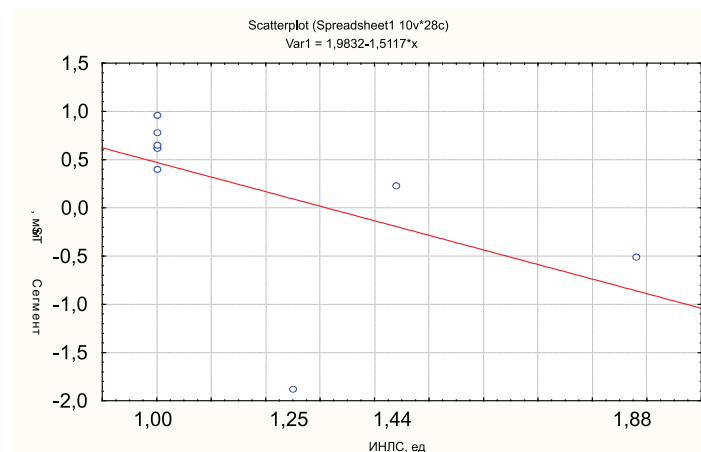


Рис. 1. Корреляционная зависимость между суммарными значениями сегмента ST и ИНЛС

Между суммарными значениями сегмента ST и интегрированным показателем JS существовала отрицательная сильная корреляционная зависимость, $r = -0,81$, $p < 0,01$. Отмечена сильная положительная корреляционная зависимость между интегрированной оценкой суммарного поражения коронарных артерий – JS и ИНЛС, $r = 0,82$, $p < 0,01$.

Во второй группе больных с перенесенным в анамнезе поп-Q инфарктом миокар-

да нами отмечена статистически значимая сильная положительная корреляционная зависимость между интегрированным показателем JS и ИНЛС, $r = 0,8$, $p < 0,001$ (рис. 2).

Между суммарными показателями отрицательных значений зубца Т и интегрированным показателем JS определялась статистически значимая положительная корреляционная зависимость средней степени, $r = 0,60$, $p < 0,01$.

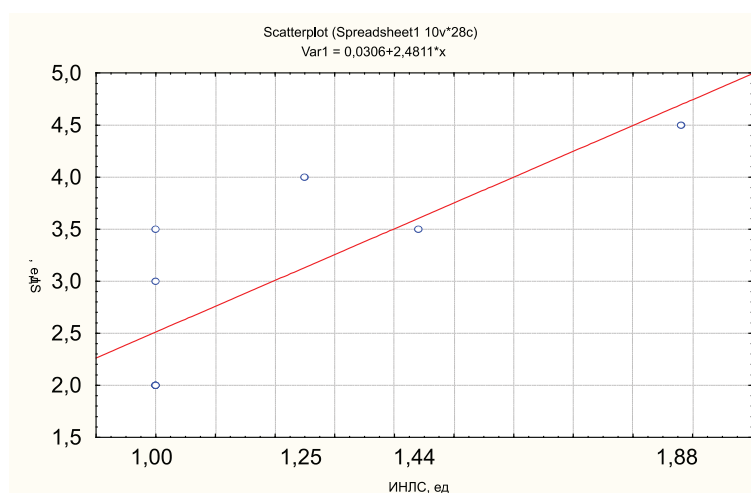


Рис. 2. Корреляционная зависимость между показателем JS и ИНЛС

В третьей группе больных с перенесенным в анамнезе Q – инфарктом миокарда определялась статистически значимая отрицательная корреляционная зависи-

мость средней степени между суммарными показателями отрицательных значений сегмента ST и ИНЛС, $r = -0,36$, $p < 0,05$ (рис. 3).

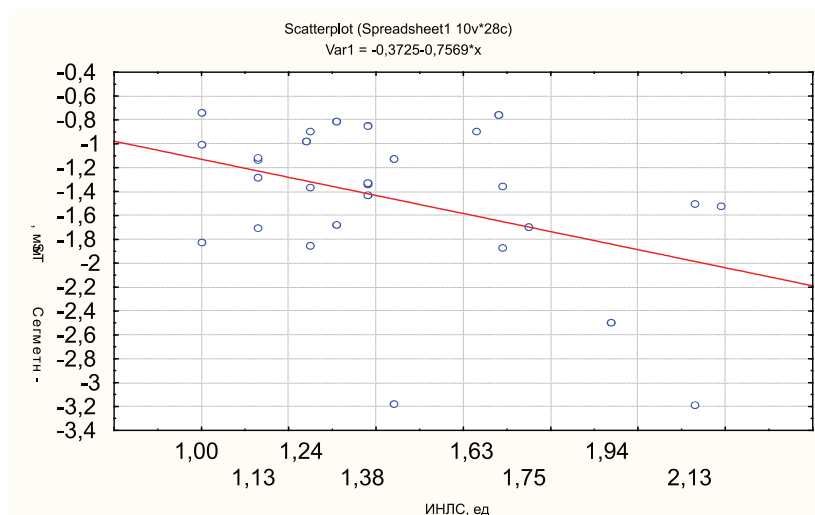


Рис. 3. Корреляционная зависимость между показателем Σ -ST и ИНЛС

Также отмечена положительная средней степени корреляционная зависимость между суммарными показателями положительных значений сегмента ST и ИНЛС, $r = 0,37$, $p < 0,05$. Так же, как в предыдущих двух группах, в группе больных с перенесенным Q – инфарктом миокарда отмечена положительная корреляционная зависимость средней степени между интегрированным показателем JS и ИНЛС, $r = 0,47$, $p < 0,01$.

Таким образом, отмечены корреляционные взаимосвязи между некоторыми зубцами и сегментами ЭПС и данными, полученными при проведении коронарографии и эхокардиографии. В группе больных без перенесенного в анамнезе ИМ выявлены корреляционные зависимости между ИНЛС и суммарными значениями сегмента ST и суммарными показателями положительных значений сегмента ST ($r = -0,78$, $p < 0,01$ и $r = -0,68$, $p < 0,05$, соответственно), а также между интегрированным показателем JS и суммарными значениями сегмента ST ($r = -0,81$, $p < 0,01$). В группе больных с перенесенным non-Q ИМ установлена корреляционная зависимость между интегрированным показателем JS и суммарными отрицательными значениями зубца T ($r = 0,60$, $p < 0,01$). В третьей группе больных с перенесенным Q – ИМ выявлены корреляционные зависимости между ИНЛС и суммарными положительными и отрицательными значениями сегмента ST ($r = -0,36$, $p < 0,05$ и $r = 0,37$, $p < 0,05$, соответственно). В каждой группе больных нами отмечены положительные корреляционные зависимости между интегрированной оценкой суммарного поражения коронарных артерий – «jeopardy score» и индексом нарушения локальной сократимости, что

находит отражение в работах ряда авторов [18], в которых наблюдалась коррелятивная зависимость между числом пораженных артерий и показателями сократительной функции миокарда. В первой группе больных корреляция составила $r = 0,82$, $p < 0,01$, во второй группе – $r = 0,80$, $p < 0,001$, в третьей – $r = 0,47$, $p < 0,01$.

Показано, что во всех подгруппах отмечается статистически значимое увеличение суммарных значений отрицательных отклонений сегмента ST, что отражает субэндокардиальную ишемию над зоной пораженной артерии [3, 9] и увеличение суммарных значений отрицательных зубцов T, как следствие нарушения биохимических и электрических процессов в миокарде при ИБС [19].

Выводы

1. Метод картирования поверхности сердца может быть одним из дополнительных методов диагностики признаков ишемической болезни сердца у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.

2. При многососудистом поражении коронарных артерий получены статистически значимые корреляционные зависимости между интегрированной оценкой суммарного поражения коронарных артерий («jeopardy score») и индексом нарушения локальной сократимости, для больных без инфаркта миокарда в анамнезе $r = 0,82$, $p < 0,01$, с перенесенным non – Q инфарктом миокарда – $r = 0,80$, $p < 0,001$ и Q – инфарктом миокарда – $r = 0,47$, $p < 0,01$.

Список литературы

1. Шальнова С.А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, В.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 4–11.

2. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P. 441–444.
3. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. – М.: Медицина, 1987. – 590 с.
4. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. – 528 с.
5. Аронов Д.М. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Д.М. Аронов, Н.П. Лупанов // *Качество жизни. Медицина*. – 2003. – № 2. – С. 16–24.
6. Поверхностное картирование в диагностике рубцовых изменений миокарда у больных ишемической болезнью сердца на фоне блокады левой ножки пучка Гиса. / Е.З. Голухова, И.П. Полякова, А.И. Кулямин, М.Г. Адамян // Тез. Межд. симп. «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий». – М., 1999. – С. 260–261.
7. An iso-integral mapping technique using magnetocardiogram, and its possible use for diagnosis of ischemic heart disease / K. Tsukada, T. Miyashita, A. Kandori [et al.] // *Int. J. Card. Imaging*. – 2000. – Vol. 16. – P. 55–66.
8. Lee T.H.B.C.A. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, №24. – P. 1840–1846.
9. Голухова, Е.З. Неинвазивная аритмология. – М., 2002. – 148 с.
10. Interpolation of body surface potential maps / B.J. Schjerveaars, J.A. Kors, G. van Herpen [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 1995. – Vol. 28 (Suppl.). – P. 104–109.
11. Гасилин В.С. Диагностика хронических форм ишемической болезни сердца на разных этапах обследования больных // *Кардиология*. – 1986. – № 7. – С. 5–8.
12. A critique of the new ST segment criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block / J.E. Madias, A. Sinha, R. Ashtiani [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 652–655.
13. Ikeda, K. ST-T and U wave changes in myocardial ischemia assessed by body surface mapping / K. Ikeda, H. Tomoike // *Satellite Symposium on Body Surface Mapping and High Resolution Electrocardiography Yokohama*. – 1994. – P. 67–75.
14. Nirei T., Kasanuki H., Toyoshima Y. et al. Can Body Surface QT intervals be an indicator of the disparity in the ventricular repolarization process? // XX International Congress on Electrocardiology. – Kananaskis, Alberta, Canada, 1993. – P. 50.
15. Takshi N., Hiroshi K., Yukari T. et al. Can body surface QT intervals be an indicator of the disparity in the ventricular repolarization process? // XX International Congress on Electrocardiology. – Kananaskis, Alberta, Canada, 1993. – P. 50.
16. Wung S.F. Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischaemia during coronary occlusion / S.F. Wung, B. Drew // *J. Electrocardiol.* – 1999. – Vol. 32 (Suppl.). – P. 30–37.
17. Wung S.F. Thoracic location of the lead with maximal ST-segment deviation during posterior and right ventricular ischaemia: comparison of 18-lead ECG with 192 estimated body surface leads. / S.F. Wung, R.L. Lux, B. Drew // *J. Electrocardiol.* – 2000. – Vol. 33 (Suppl.). – P. 167–174.
18. Quantitative assessment of myocardial ischemia by electrocardiographic and scintigraphic imaging / L.M. Title, S.E. Iles, M.J. Gardner [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2003. – Vol. 36 (Suppl.). – P. 17–26.
19. Орлов В.Н., Жукова Н.А., Уранов В. Н. Определение размеров инфаркта миокарда электрокардиографическими методами // *Терапевтический архив*. – 1987. – № 10. – С. 121–123.
20. Муратов Р.М. Клиническое значений интегральной электрокардиотопографии в диагностике ишемической болезни сердца. Автореф. дисс.канд. мед наук. – Уфа, 2000. – 24 с.
4. Orlov V.N. Guidline of electrocardiography (Rukovodstvo elektrokardiografii). M:OOO «Midizinskoe informazionnoe agnestvo», 2001, 528 p.
5. Aronov D.M., Lupanov N.P. Diagnostics and treatment of ischemic heart disease (Diagnostika i lechenie ishemicheskoy bolezni serdca). *Kachestvo zhizni. Medizina*, 2003, no2, pp. 16–24.
6. Goluhova E.Z., Polyakova I.P., Kulyamin A.I., Adamyan M.G. Body surface potential mapping in the diagnostics of scarring tissue in patients with ischemic heart disease and left branch Gis block (Poverhostnoe kartirovanie v diagnostike rubzovih izmeneniy ubolnih s ishemicheskoy boleznyu serdza na fone blokadi levoy nozhki puchka Gisa). Tез. Mezhd. Simp. «Kompjuternaya elektrokardiografiya na rubezhe stoletiy». M., 1999, рр. 260–261.
7. Tsukada K., Miyashita T., Kandori A. et al. An iso-integral mapping technique using magnetocardiogram, and its possible use for diagnosis of ischemic heart disease. *Int. J. Card. Imaging*, 2000, Vol.16, pp. 55–66.
8. Lee T.H.B.C.A. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*, 2001, Vol. 344, no 24, pp. 1840–1846.
9. Goluhova E.Z. Noninvasiv arrhythmology (Neinvasivnaya aritmologiya). M, 2002, 148p.
10. Schijvenaars B.J., Kors J.A., van Herpen G. et al. Interpolation of body surface potential maps. *J. Electrocardiol*, 1995, Vol. 28 (Suppl.), pp. 104–109.
11. Gasilin V.S. Diagnostics of chronic forms of ischemic heart disease on the different stages of patients investigation (Diagnostika chronicheskikh form ishemicheskoy bolezni serdza na rannih etapah obsledovaniya bolnih). *Kardiologiya*, 1986, no 7, pp. 5–8.
12. Madias J.E., Sinha A., Ashtiani R. et al. A critique of the new ST segment criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Clin. Cardiol*, 2001, Vol. 24, pp. 652–655.
13. Ikeda K., Tomoike H. ST-T and U wave changes in myocardial ischemia assessed by body surface mapping. *Satellite Symposium on Body Surface Mapping and High Resolution Electrocardiography Yokohama*, 1994, pp. 67–75.
14. Nirei T., Kasanuki H., Toyoshima Y. et al. Can Body Surface QT intervals be an indicator of the disparity in the ventricular repolarization process? XX International Congress on Electrocardiology. – Kananaskis, Alberta, Canada, 1993, p. 50.
15. Takshi N., Hiroshi K., Yukari T. et al. Can body surface QT intervals be an indicator of the disparity in the ventricular repolarization process? XX International Congress on Electrocardiology. Kananaskis, Alberta, Canada, 1993, p. 50.
16. Wung S.F., Drew B. Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischaemia during coronary occlusion. *J. Electrocardiol.*, 1999, Vol. 32 (Suppl.), p. 30–37.
17. Wung S.F., Lux R.L., Drew B. Thoracic location of the lead with maximal ST-segment deviation during posterior and right ventricular ischaemia: comparison of 18-lead ECG with 192 estimated body surface leads. *J. Electrocardiol*, 2000, Vol. 33 (Suppl.), pp. 167–174.
18. Title L.M., Iles S.E., Gardner M.J. et al. Quantitative assessment of myocardial ischemia by electrocardiographic and scintigraphic imaging. *J. Electrocardiol*, 2003, Vol. 36 (Suppl.), p. 17–26.
19. Orlov V.N. Zhukova N.A., Uranov V.N. Myocardial infarction size estimation with electrocardiographic methods (Opredelenie razmerov infarkta mikarda elektrokardiograficheskimi metodami). *Tерапевтический архив*, 1987, no. 10, pp. 121–123.
20. Muratov R.M. Clinical importance of integral electrocardiography in the diagnostics of ischemic heart disease (Klinicheskoe znachenie integralnoy elektrokardiografii v diagnostike ishemicheskoy bolezni serdza. Avtoref). Diss. Kand. Med. Nauk, Ufa, 2000, 24 p.

References

1. Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev V.D. Estimation and management of total cardiovascular risk in Russian population (Ozenka i upravlenie summarnim riskom serdechno-sosudistih zabolevaniy u naseleniya Rossii). *Kardiovaskularnaya terepiya I profilaktika*, 2004, Vol. 3, no 4, pp. 4–11.
2. Braunwald E. Myocardial reperfusion limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*, 1989, Vol. 79, pp. 441–444.
3. Vinogradov A.V. Differential diagnosis in internal diseases (Differenzialniy diagnost vovnutrennih boleznyah). M.:Medizina, 1987, 590 p.

Рецензенты:

Зулкарнеев Р.Х., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа;

Кильдибекова Р.Н., д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012.

УДК 616.8

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ЦНС У ЛИЦ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРИЗНАКАМИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ

Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Пашев В.И., Шайхин А.М.

«Карагандинский государственный медицинский университет», Караганда, e-mail: adija@list.ru

Целью исследования было изучить структуры ЭЭГ и ее изменения при начальных признаках нейроциркуляторной дистонии. Произведена запись ЭЭГ у 86 студентов в возрасте от 17 до 22 лет. Выборка была поделена на 2 группы, в первую входили практически здоровые лица, в количестве 55 человек (контрольная группа), во вторую – лица с начальными признаками нейроциркуляторной дистонии, в количестве 31 человек (группа риска). На основании статистической структуры ЭЭГ среди обследованных выделялись лица с высокой, средней и низкой пластичностью нейродинамических процессов. У лиц с признаками НЦД, отнесенных к первой группе, не наблюдалось значительного изменения межкомпонентного взаимодействия ритмов, по сравнению со здоровыми. Такая организация мозговых процессов является наиболее устойчивой и повышает адаптационные способности организма. У лиц со средней степенью пластичности первые признаки НЦД сопровождаются процессами торможения в правой теменной зоне, что выражается в усилении взаимосвязей ритмов ЭЭГ с тета-компонентой. В группе с низкой пластичностью мозговых процессов начальные признаки нейроциркуляторной дистонии приводят к перестройке регуляторных процессов ЦНС, которые сопровождаются активацией альфа-ритма, направленной на повышение устойчивости нейродинамической системы.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония, ЭЭГ, прогнозирование

INDIVIDUALLY-TIPOLOGICAL FEATURES OF CNS'S REGULATORY PROCESSES IN PERSONS WITH INITIAL SIGNS OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

Koichubekov B.K., Sorokina M.A., Pashev V.I., Shaikhin A.M.

«Karaganda State Medical University», Karaganda, e-mail: adija@list.ru

EEG performed in 86 students aged from 17 to 22 years. The sample was divided into 2 groups: the first consisted of practically healthy persons, the number of 55 (control group), the second – persons with initial signs of neurocirculatory dystonia, consisting of 31 (risk group). Next, to study the statistical structure of the EEG was used a mathematical combinatorial analysis, based on which the surveyed individuals were divided into groups with high, medium and low plasticity of neurodynamic processes. In processing the results was noted that there was no significant changes in inter-component interaction of rhythms, in comparison with the healthy, in persons with signs of NCD. Such organization of brain processes is the most stable and increases the adaptive capacity of the organism. The first signs of NCD in persons with medium degree of plasticity are accompanied by inhibition in the right parietal area, resulting in strengthening linkages between the rhythms of the EEG and theta-component. The initial signs of NCD in persons with low degree of brain processes plasticity lead to a restructuring of the regulatory processes of the CNS which are accompanied by activation of the alpha rhythm, aimed at increasing the stability of the neurodynamic system.

Keywords: neurocirculatory dystonia, EEG, prognostication

В современных условиях жизни вегетативные дисфункции, начиная с пубертатного возраста, наблюдаются у 25–80% [1], а по результатам эпидемиологического обследования взрослых – у 64,4% [8] от общего числа лиц по стране, обратившихся за медицинской помощью. К вегетативным дисфункциям можно отнести, в том числе и нейроциркуляторную дистонию (НЦД). По мнению ряда авторов, в основе нейроциркуляторной дистонии лежит нейродинамическая вегетативная дисрегуляция, связанная с нарушением адаптации. Поэтому первые признаки НЦД, когда человек еще не предъявляет активных жалоб, необходимо искать в дезинтеграции регуляторных приспособительных механизмов.

Следует отметить, что с начала 80-х годов XX в. ученые многих стран активно изучают вопросы, связанные с оценкой вза-

имовлияния основных регуляторных систем – ЦНС, ВНС, гормональной, медиаторной и иммунной [4]. У больных с НЦД отмечаются нарушения функционирования сердца, сосудов, желудка, кишечника и других внутренних органов [5]. При этом характер вегетативных расстройств коррелирует с типом ЦНС [6].

Изучение индивидуально-типологических особенностей центральной нервной системы человека является фундаментальным вкладом в методологию доклинической диагностики, прогноза, организации мониторинга и поддержания уровня здоровья населения [2]. Для определения индивидуально-типологической принадлежности человека используется методология, направленная на изучение структурной организации ЭЭГ, заключающаяся в последовательном взаимодействии основных

волновых компонентов электроэнцефалограммы. Строгие количественные критерии позволяют выделять три типа ЦНС – с высокой, средней и низкой пластичностью нейродинамических процессов, соответственно, три типа регуляторных механизмов ЦНС и три типа организации ЭЭГ [3,7].

Цель исследования: изучение структуры ЭЭГ и ее изменения при начальных признаках нейроциркуляторной дистонии.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования выступили 86 студентов в возрасте от 17 до 22 лет. В состав выборки входили две группы. Первая – практически здоровые лица (контрольная группа), вторая – лица с начальными признаками нейроциркуляторной дистонии (группа риска), которая формировалась по результатам анкетирования. Использовались «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемым, и «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» [1]. Первую составили – 55 человек, вторую – 31 человек. Электроэнцефалограмму записывали в отведениях F1, F2, P1, P2, O3, O4 в состояниях психосенсорно-

го (глаза закрыты) и оперативного покоя (глаза открыты). Для исследования статистической структуры ЭЭГ использовался математический комбинаторный анализ. Метод предполагает построение матриц вероятностей взаимных переходов основных ритмов ЭЭГ. Были выделены лица с высокой, средней и низкой пластичностью нейродинамических процессов на основании расчетов условных вероятностей (т.е. вероятностей перехода какого-либо ритма в другой ритм) основных ритмов [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Общая структура ЭЭГ у лиц с высокой пластичностью нейродинамических процессов группы риска не отличается значительно от ЭЭГ контрольной группы. Безусловные и условные вероятности появления альфа-ритма – самые высокие среди всех других ритмов. Отличия касаются взаимосвязей компонентов с медленными волнами. Как видно из рис. 1, в лобных и теменных отведениях регистрируется достоверное увеличение вероятностей переходов к тета-и дельта-компонентам.

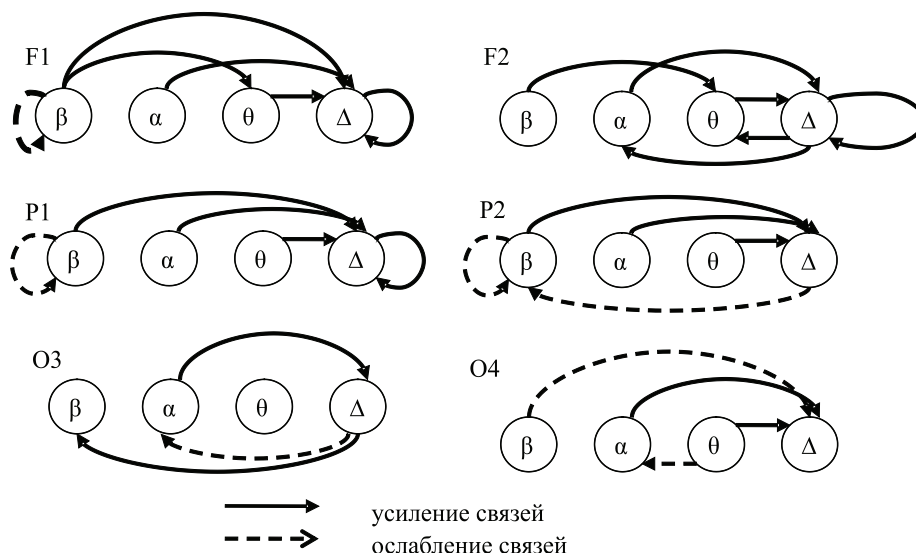


Рис. 1. Изменение структуры межкомпонентного взаимодействия основных ритмов ЭЭГ у лиц группы риска с высокой пластичностью нейродинамических процессов

В затылочных зонах усиливается связь альфа-дельта. Из региональных особенностей можно отметить меньшие вероятности переходов к бета-компоненте в отведениях F1, P1, P2 и меньшие вероятности переходов к альфа-компоненте в отведениях O3 и O4.

Указанные отличия можно рассматривать как слабые тенденции, не влияющие на организацию регуляторных процессов ЦНС. На рис. 2 представлена разность между суммой «входящих» и «выходящих» связей.

Другими словами, разность между суммой всех вероятностей переходов от дру-

гих компонентов ЭЭГ к данной компоненте и суммой всех вероятностей смены данной компоненты другими. С позиций теории графов эти суммы представляют собой вероятностные потоки [3]. Из диаграмм, представленных на рис. 2, видно, что в области альфа-компоненты вероятностные потоки положительны и имеют самые высокие значения. Имеется лобно-затылочный градиент, и фокус альфа-активности находится в затылочных зонах коры. В области других компонентов потоки отрицательные и максимальны для дельта-компоненты.

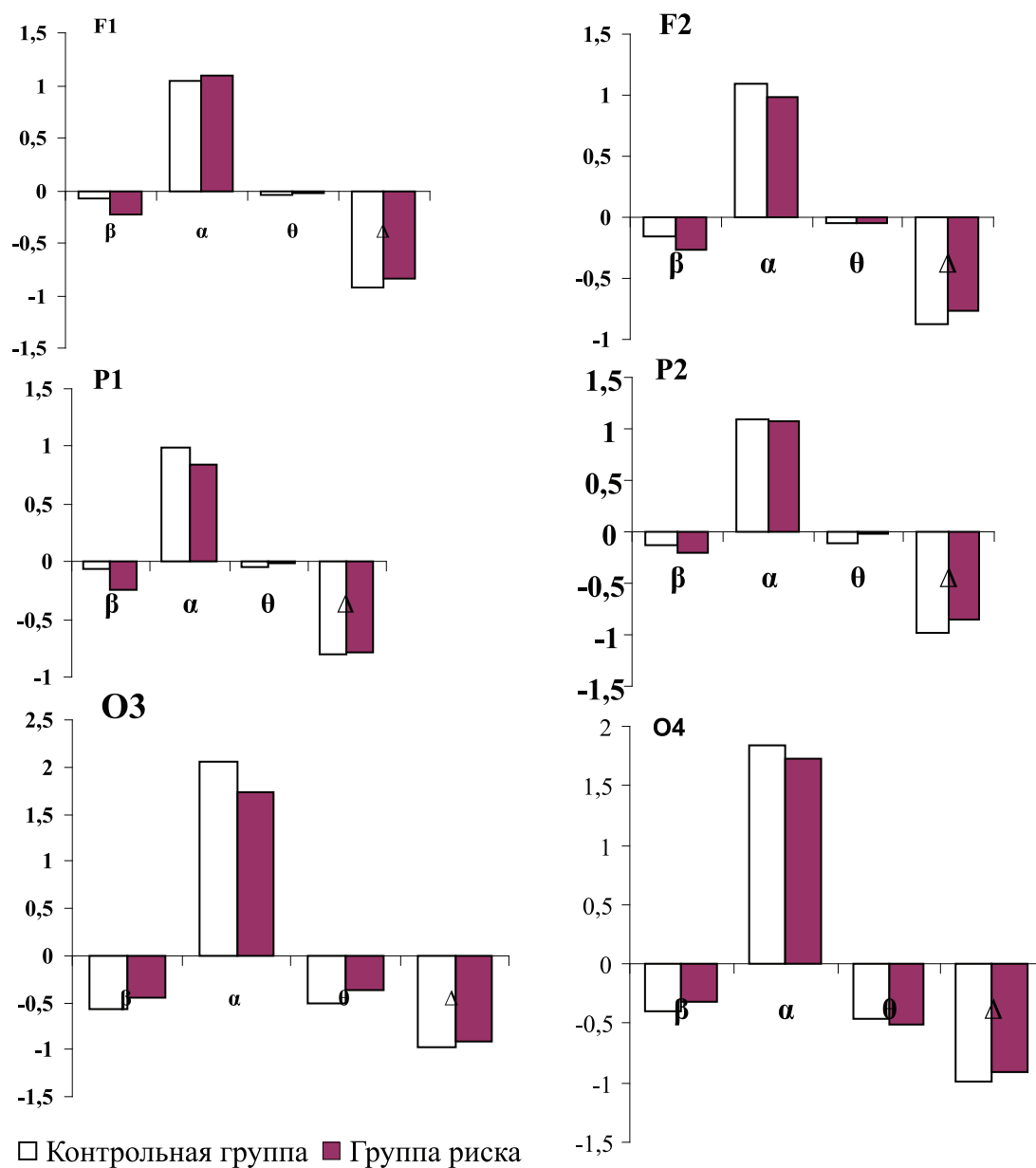


Рис. 2. Вероятностные потоки в структуре ЭЭГ у лиц с высокой пластичностью нейродинамических процессов

У лиц с признаками НЦД положительный альфа-поток несколько снижен по сравнению с практически здоровыми лицами, бета-поток в отведениях ОЗ и О4 также меньше в группе риска (т.е. более отрицателен), что, как уже указывалось, связано с уменьшением взаимосвязей с бета-ритмом. Количество дельта волн в ЭЭГ лиц данной группы составляет 1–3%. Соответственно и вероятности переходов к дельта-компоненте незначительны. Вероятностные дельта-потоки в наших исследованиях при-

нимали значения от $-0,90$ до $-0,98$. У лиц группы риска они изменялись в сторону положительных значений, но, как видно из диаграмм, этот сдвиг в медленноволновой диапазон не отражается на общем соотношении вероятностных потоков.

Особенности межкомпонентного взаимодействия основных ритмов ЭЭГ у лиц, отнесенных к среднему типу пластичности и имеющих начальные признаки нейроциркуляторной дистонии, представлены на рис. 3.

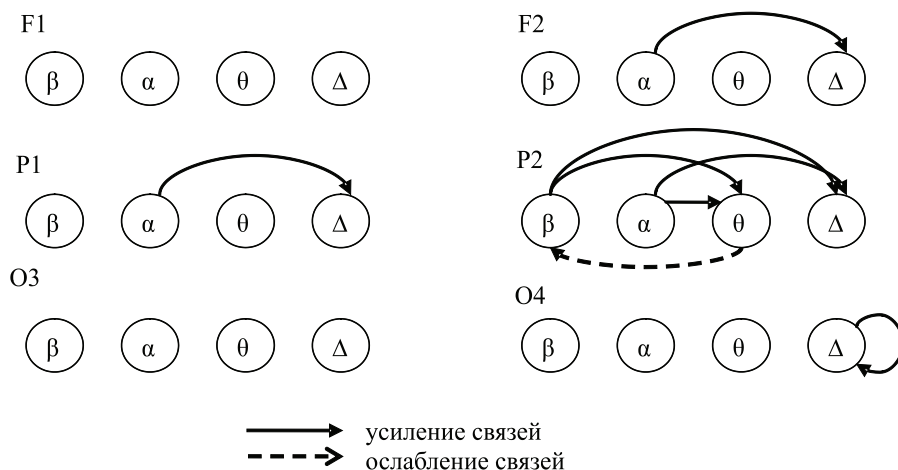


Рис. 3. Отличия в структуре взаимодействия ритмов ЭЭГ у лиц группы риска со средней степенью пластичности нейродинамических процессов по сравнению с контрольной группой

Небольшое усиление взаимосвязи альфа-дельта по сравнению с контрольной группой не вносит существенных изменений в общую структуру ЭЭГ. Наиболее интенсивные перестройки отмечаются в правом теменном отведении. Они сопоставимы с особенностями, отмеченными в предыдущей группе – в группе риска достоверно увеличиваются связи с медленными компонентами. Процентное содержание дельта-волн в ЭЭГ невелико – в среднем 1,7% в контрольной группе и 3,5% – в группе риска. Условные вероятности переходов компонентов ЭЭГ к дельта-компоненте составляют 0,033–0,035, т.е. такие переходы маловероятны. Более существенны взаимосвязи с тета-компонентой, отражающие процессы торможения, развивающиеся в данной зоне коры мозга. Поскольку вероятности появления тета волны после любых других волн ЭЭГ лежат в пределах 0,249–0,254, то эти процессы не могут рассматриваться как устойчивая тенденция.

Отсутствие доминирующих ритмов, неиерархическая структура вследствие слабых связей между составляющими ритмами – основные черты ЭЭГ третьего типа.

Согласно данным, приведенным в таблице, начальные признаки нейроциркуляторной дистонии приводят к перестройке регуляторных процессов ЦНС, которые сопровождаются активизацией альфа-ритма.

Во всех исследуемых зонах возрастают вероятностные взаимосвязи с альфа-компонентой. Возможно, первые неспецифические реакции ЦНС у лиц группы риска связаны с повышением роли альфа ритма в регуляторных процессах. Вероятности переходов основных ритмов ЭЭГ к альфа-ритму регистрируются на уровне 0,4–0,45. И если нельзя говорить о его доминирова-

нии, то устойчивая тенденция к росту безусловной вероятности появления этой волны проявляется достаточно ясно.

Одновременно происходит снижение активности медленноволновой компоненты. Преимущественно этот процесс регистрируется в теменной и затылочной зонах. Здесь достоверно ниже вероятности переходов бета-дельта, альфа-дельта, тета-дельта, дельта-дельта. В данном случае компоненты низкочастотного диапазона могут свидетельствовать о снижении восходящих десинхронизирующих влияний, стремлении нейродинамической системы к устойчивому состоянию.

Заключение

Большинство авторов, занимающихся исследованиями функциональной значимости ЭЭГ, приходят к выводу, что ЭЭГ не только отражает нейродинамические процессы – отдельные частотные составляющие ЭЭГ являются ритмическими регуляторами, обеспечивающими общую координацию внутрицентральных взаимоотношений. Повидимому, от характера последовательности этих ритмов в структуре ЭЭГ зависит уровень саморегуляции мозговых процессов и, соответственно, адаптационные возможности ЦНС. По нашим данным, у лиц с признаками НЦД, структура ЭЭГ которых характеризуется наличием системообразующего альфа-ритма, по сравнению со здоровыми, значительного изменения межкомпонентного взаимодействия ритмов не наблюдалось. Такая организация мозговых процессов является наиболее устойчивой и повышает адаптационные способности организма. У лиц со средней степенью пластичности первые признаки НЦД сопровождаются процессами торможения в правой теменной зоне, что вы-

ражается в усилении взаимосвязей ритмов ЭЭГ с тета-компонентой. В группе с низкой пластичностью мозговых процессов начальные признаки нейроциркуляторной дистонии приводят к перестройке регуляторных процессов ЦНС, которые сопровождаются активизацией альфа ритма, направленной на повышение устойчивости нейродинамической системы.

Показатели вероятностной структуры ЭЭГ у лиц с низкой пластичностью нейродинамических процессов

Показатель	Контрольная группа $n = 55$	Группа риска $n = 31$
F1		
P_a	$0,391 \pm 0,009$	$0,419 \pm 0,011^*$
P_{aa}	$0,403 \pm 0,011$	$0,435 \pm 0,012^*$
$P_{\theta a}$	$0,392 \pm 0,010$	$0,427 \pm 0,013^*$
F2		
P_{aa}	$0,403 \pm 0,006$	$0,428 \pm 0,008^*$
$P_{\theta a}$	$0,396 \pm 0,006$	$0,423 \pm 0,005^*$
P1		
P_{aa}	$0,410 \pm 0,011$	$0,443 \pm 0,012^*$
$P_{\theta a}$	$0,408 \pm 0,001$	$0,428 \pm 0,004^*$
$P_{\Delta a}$	$0,363 \pm 0,016$	$0,417 \pm 0,018^*$
$P_{\Delta \theta}$	$0,338 \pm 0,014$	$0,274 \pm 0,018^*$
P2		
$P_{\beta \Delta}$	$0,048 \pm 0,004$	$0,035 \pm 0,003^*$
$P_{\alpha \beta}$	$0,255 \pm 0,007$	$0,238 \pm 0,003^*$
P_{aa}	$0,419 \pm 0,002$	$0,445 \pm 0,004^*$
$P_{\theta \beta}$	$0,258 \pm 0,006$	$0,240 \pm 0,005^*$
$P_{\theta a}$	$0,407 \pm 0,005$	$0,437 \pm 0,005^*$
$P_{\theta \Delta}$	$0,043 \pm 0,003$	$0,036 \pm 0,003^*$
$P_{\Delta a}$	$0,401 \pm 0,008$	$0,432 \pm 0,017^*$
O3		
$P_{\beta \Delta}$	$0,025 \pm 0,005$	$0,013 \pm 0,003^*$
P_{aa}	$0,586 \pm 0,006$	$0,611 \pm 0,006^*$
$P_{a \Delta}$	$0,019 \pm 0,001$	$0,011 \pm 0,002^*$
$P_{\theta a}$	$0,534 \pm 0,013$	$0,579 \pm 0,014^*$
$P_{\theta \Delta}$	$0,027 \pm 0,002$	$0,015 \pm 0,001^*$
O4		
$P_{\beta \Delta}$	$0,023 \pm 0,002$	$0,016 \pm 0,002^*$
P_{aa}	$0,578 \pm 0,005$	$0,597 \pm 0,006^*$
$P_{a \Delta}$	$0,018 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,001^*$
$P_{\theta a}$	$0,523 \pm 0,002$	$0,537 \pm 0,003^*$
$P_{\Delta a}$	$0,436 \pm 0,007$	$0,469 \pm 0,011^*$
$P_{\Delta \Delta}$	$0,069 \pm 0,005$	$0,039 \pm 0,003^*$

Примечание. * достоверные различия ($p < 0,05$)

Список литературы

1. Буряк В.Н. Структура вегетативных дисфункций в пубертатном возрасте // Здоровье ребенка. – 2007. – №2(5). – С. 95–98.
2. Василевский Н.Н., Сидоров Ю.А., Суворов Н.Б. О роли биоритмических процессов в механизмах адаптации и коррекции регуляторных дисфункций // Физиология человека. – 1993. – Т. 19, №1. – С. 91–98.
3. Комбинаторный подход к анализу временной статистической зависимости ритмов электроэнцефалограммы / С.С. Бекшаев, Н.Н. Василевский, Н.Б. Суворов и др. // Адаптивные реакции мозга и их прогнозирование. – Л., 1978. – С. 117–123.
4. Орехова-Соловьева Е.Ю. Сосудистые нарушения при органических поражениях головного мозга, протекающих с невротоподобными состояниями (клинико-физиологический анализ): дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1993. – С. 22–23.
5. Парцернак С.А. Стресс; Вегетозы; Психосоматика Серия: Интегративная медицина. – М.: Изд-во Адрес-Пресс, 2002. – 384 с.
6. Свид С. Особенности клиники и коррекции синдрома вегетативной дистонии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией: дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1992. – С. 25–26.
7. Стрелец В.Б. и др. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2007. – № 6. – С. 684–691.
8. Яхина Ф.Ф. Эпидемиология и факторы риска вегетативной патологии / Ф.Ф. Яхина, Ф.А. Яхин. – Казань: Изд-во КГУ, 2000. – 84 с.

References

1. Burjak V.N. Struktura vegetativnyh disfunkcij v pubertatnom vozraste // Zdorov'e rebenka. 2007. no. 2(5). pp. 95–98.
2. Vasilevskij N.N., Sidorov Ju.A., Suvorov N.B. O roli bioritmicheskikh processov v mehanizmah adaptacii i korrekcii regulatornyh disfunkcij // Fiziologija cheloveka. 1993. T. 19, no. 1. pp. 91–98.
3. Kombinatornyj podhod k analizu vremennoj statisticheskoj zavisimosti ritmov jelek-troencefalogrammy / S.S. Bekshaev, N.N. Vasilevskij, N.B. Suvorov i dr. // Adaptivnye reakcii mozga i ih prognozirovanie. L., 1978. pp. 117–123.
4. Orehova-Solov'eva E.Ju. Sosudistye narushenija pri organicheskikh porazhenijah golovnog mozga, protekajuwih s nevrozopodobnymi sostojanijami (kliniko-fiziologicheskij analiz): diss.... kand. med. nauk. Har'kov, 1993. pp. 22–23.
5. Parcernjak S.A. Stress; Vegetozy; Psihosomatika Serija: Integrativnaja medicina. – Izd-vo Adres-Press, 2002. 384 p.
6. Svid S. Osobennosti kliniki i korrekcii sindroma vegetativnoj distonii u bol'nyh s discirkuljatornoj jencefalopatij: dis.... kand. med. nauk. Har'kov, 1992. pp. 25–26.
7. Strelec V.B. i dr. // Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova. 2007. № 6. P. 684–691.
8. Jahina F.F. Jepidemiologija i faktory riska vegetativnoj patologii / F.F. Jahina, F.A. Jahin. Kazan': Izd-vo KGU, 2000. – 84 p.

Рецензенты:

Тебенова К.С., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой социальной адаптации и педагогической коррекции Карагандинского государственного университета им. Е.А. Букетова МОН РК, г. Караганда;

Отарбаева М.Б., д.м.н., руководитель отдела менеджмента научных исследований НЦ гигиены, труда и профессиональных заболеваний МЗ РК, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012.

УДК 616.89-008.444.9(577.19):613.95

МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ И АНТИТЕЛА К НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹Кротенко Н.М., ¹Алифорова В.М., ¹Кротенко Н.В., ¹Рязанцева А.А.,
¹Бойко А.С., ²Иванова С.А.

¹ГБОУ ВПО СибГМУ «Сибирский государственный медицинский университет
Минздравоохранения России», Томск, e-mail: office@ssmu.net.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Проблема этиологии и патогенеза рассеянного склероза является важной в современной неврологии. В статье представлен анализ показателей комплексного клинико-лабораторного исследования у 65 пациентов при различных типах течения рассеянного склероза и 27 психически и соматически здоровых лиц. Целью настоящего исследования явилось изучение эндогенной интоксикации на примере молекул средней массы и антител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови больных рассеянным склерозом с различной степенью активности процесса. Показаны изменения изучаемых показателей, усиливающиеся при нарастании активности процесса. В результате установлено, что нуклеарная фракция молекул средней массы достоверно выше, чем у здоровых лиц: при ремиттирующем типе течения в 2,2 раза, при вторично-прогрессирующем – в 2,4 раза, при первично-прогрессирующем – в 2,9 раза. Согласно полученным данным, у 56 и 67% больных РС уровень антител против нативной и денатурированной ДНК, соответственно, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Более высокие уровни антител были выявлены у пациентов с ремиттирующим типом течения по сравнению с первично-прогрессирующим и вторично-прогрессирующим течением заболевания. Полученные результаты подтверждают точку зрения о вовлечении нарабатки антител к ДНК и молекул средней массы в патогенез рассеянного склероза как важных факторов, однако точные механизмы еще предстоит выяснить.

Ключевые слова: молекулы средней массы, эндогенная интоксикация, антитела к нативной и денатурированной ДНК, рассеянный склероз

MIDDLE-MASS MOLECULES AND ANTIBODIES TO DOUBLE- AND SINGLE-STRANDED DNA IN PATIENTS IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

¹Krotenko N.M., ¹Alifirova V.M., ¹Krotenko N.V., ¹Ryazantseva A.A.,
¹Boyko A.C., ²Ivanova S.A.

¹Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: office@ssmu.net.ru;

²Mental Health Research Institute SB RAMSc, Tomsk, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

The problem of etiology and pathogenesis of multiple sclerosis is of great importance in modern neurology. Here is presented an analysis of complex clinical-biochemical investigation in 65 patients in different clinical forms of multiple sclerosis and 27 mentally and physically healthy persons. The aim was to study indices of endogenous intoxication on example of medium-mass molecules and antibodies to double-stranded (dsDNA) and single-stranded (ssDNA) in serum of patients with multiple sclerosis with various degree of activity. The changes of studied factors increased at activity augmenting have been revealed. Thus, it was established that nucleic fraction of middle-mass molecules in relapsing-remitting multiple sclerosis in 2,2 times, in secondary chronic-progressive – in 2,4 times, in primary progressive – in 2,9 times are statistically higher than for healthy persons. According to the available experimental evidence, in 56 and 67% patients with MS, the level of anti- dsDNA and anti-ssDNA antibodies, respectively, are statistically higher than for healthy persons. Much higher level of antiDNA antibodies have been found out in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison with primary progressive and secondary chronic-progressive multiple sclerosis. These results support the view-point about the involvement of elaborate antiDNA antibodies and middle-mass endotoxigenic molecules in the pathogenesis of multiple sclerosis as important factors, but precise mechanisms are expected to find out.

Keywords: middle-mass molecules, endogenous intoxication, antibodies to single and double-stranded DNA, multiple sclerosis

Проблема рассеянного склероза (РС) обусловлена ежегодным увеличением количества людей, страдающих этим заболеванием. Изучение причин возникновения, развития и лечения этого крайне тяжелого заболевания ЦНС по актуальности занимает одно из ведущих мест в неврологической практике [5], являясь приоритетным направлением современной медицины. Рассеянный склероз – это клинически неоднородное хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы неизвестной этиологии. При РС повышается концентрация IgG, в составе которых обнаруживаются специфические антитела (АТ) против различных компонентов миелина; выявлены антиядерные антитела к ДНК, антитела к другим структурам и тканям организма [3]. Патогенетическое и клиническое значение этих антител изучено недостаточно.

родное хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы неизвестной этиологии. При РС повышается концентрация IgG, в составе которых обнаруживаются специфические антитела (АТ) против различных компонентов миелина; выявлены антиядерные антитела к ДНК, антитела к другим структурам и тканям организма [3]. Патогенетическое и клиническое значение этих антител изучено недостаточно.

В последние годы показано, что антитела к нативной и денатурированной ДНК могут играть роль в развитии рассеянного склероза. Частота встречаемости этих АТ значительно выше у пациентов с неблагоприятным течением заболевания [2], а также имеет место при динамическом наблюдении в активную фазу заболевания [1], что указывает на тесную связь выработки АТ с основными стадиями развития заболевания. Уровни антинуклеарных антител могут существенно различаться не только в зависимости от индивидуальной иммунореактивности пациента, от характера и стадии заболевания, но и как факт аутоиммунного ответа как на нативную, так и на денатурированную ДНК [1].

При РС наблюдается углубление деструктивных процессов, что может проявляться в усилении эндогенной интоксикации, характеризующейся спектром молекул средней массы. Это вещества белковой природы с молекулярной массой 300–5000 дальтон (Да), в связи, с чем их часто называют молекулами средней массы (МСМ) или среднемoleкулярными пептидами (СМП) [6]. МСМ получили известность как важные универсальные факторы интоксикации. Определение МСМ различной природы в сыворотке крови у психических и неврологических больных является информативным [7].

Деструктивные процессы, лежащие в основе неспецифического синдрома эндогенной интоксикации, как правило, связаны с активацией окислительного стресса, и сопровождаются нарушениями структуры и функции мембран [14]. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса – приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают расстройство гематоэнцефалического барьера, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт аминокислот [6]. Выявлено почти полное разобщение окисления и фосфорилирования, нарушение механизмов регуляции интенсивности дыхания адениловыми нуклеотидами под влиянием МСМ. Одним из возможных механизмов нейротоксического действия МСМ является ингибирование механизма активного транспорта ионов натрия и калия через мембрану клеточных элементов тканей ЦНС.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности спектра молекул средней массы и частоты встречаемости антител к нативной и денатурированной ДНК у больных с различными типами течения рассеянного склероза.

Материалы и методы исследования

С помощью диагностических критериев McDonald [12] проведено комплексное клинко-биологическое обследование 65 больных с верифицированным диагнозом рассеянного склероза, проходивших курс терапии в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (Томск) или состоящих на амбулаторном учете. В качестве контрольной группы для лабораторных исследований проведено обследование 27 практически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту изучаемым пациентам. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм согласно протоколу, утвержденному локальным биоэтическим комитетом. Средний возраст больных на момент обследования составил 35,7 лет (от 16 до 58 лет), средний возраст начала заболевания 29,50 (12–47) лет и длительность болезни $10,35 \pm 7,19$ лет (от 1 года до 19 лет). Женщины составили 61,12% всех больных (39 человек), мужчины — 38,88% (23 человек).

Выраженность неврологического дефицита оценивалась по функциональным шкалам Куртцке [11] с определением суммы баллов неврологического дефицита (FS) и степени инвалидизации (EDSS). Скорость прогрессирования определялась как отношение балла EDSS к длительности заболевания, у больных с РС она имела значение $0,79 \pm 0,01$ (0,25–1,86) ($p = 0,002$).

У 39 (58,06%) больных диагностирован ремиттирующий тип течения болезни (РРС), у 19 (30,62%) – вторично-прогрессирующий (ВППС), у 7 (11,29%) – первично-прогрессирующий (ППРС).

В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка периферической крови пациентов. Параметры эндогенной интоксикации оценивали по спектру молекул средней массы в сыворотке крови скрининговым методом [8] в нашей модификации [7]. Принцип метода основан на освобождении сыворотки крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты и количественном определении в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня СМП по поглощению в монохроматическом световом потоке при длине волн 280, 254, 230 нм. Результаты выражали в единицах оптического поглощения. При длине волны 280 нм (ед. A_{280}) выявляется фракция $МСМ_{280}$, содержащая ароматические аминокислоты; при 254 нм (ед. A_{254}) – фракция $МСМ_{254}$, не содержащая аминокислот – продукты неполного распада белков, обладающие токсическим влиянием; при 230 нм (ед. A_{230}) – фракция $МСМ_{230}$, связанная с остатками нуклеиновых кислот.

Для иммуноферментного определения IgG-антител к одноцепочечной и двуцепочечной ДНК в сыворотке крови использовали тест-системы «Векто-ssДНК-IgG» и «Векто-dsДНК-IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Относительное содержание анти-ДНК АТ в исследуемых образцах выражали в единицах оптического поглощения при 450 нм (ед. A_{450}).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 для Windows (StatSoft. Inc., 2001). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента и с использованием непараме-

трического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения $M \pm SD$. При оценке результатов исследований использован метод корреляционного анализа, с расчетом коэффициента парной корреляции по Пирсону.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение клинического материала проводилось в зависимости от типа течения рассеянного склероза. Средний возраст пациентов с РРС составил 31 год (21–37); с ВПРС – 44 года (32–45) и с ППРС – 5 лет (52–56). При РРС средний возраст дебюта заболевания – 23 года, сумма неврологического дефицита – 7 баллов при средней скорости прогрессирования 0,433 (0,25–0,72) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $2,5 \pm 1,45$ балла. У пациентов при ВПРС средний возраст дебюта заболевания составил 28 лет, сумма неврологического дефицита – 10 баллов при средней скорости прогрессирования 0,671 (0,34–1,08) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $3,5 \pm 1,37$ балла. У пациентов при ППРС средний возраст дебюта заболевания составил 44 года, сумма неврологического дефицита – 15 баллов при средней скорости прогрессирования 0,863 (0,65–1,86) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $4,0 \pm 0,75$ балла.

Таким образом, максимальная степень инвалидизации по шкале Куртцке выявлена у пациентов с ППРС. Наибольшая выраженность неврологических нарушений у пациентов с умеренной и тяжелой инвалидизацией отмечалась в период от 5 до 10 лет от начала болезни. При длительности заболевания более 10 лет благоприятное течение РС наблюдалось преимущественно у более молодых пациентов с РРС.

Первично-прогрессирующий РС часто дебютировал в более зрелом возрасте, чем ремиттирующий РС. Известно, что рассеянный склероз характеризуется непрекращающимся во времени процессом и проявляется клинически в виде периодов обострений или в форме непрерывно прогрессирующего процесса с быстрым развитием инвалидизации. Среди обследованных пациентов с РРС ремиссия наблюдалась у 23 человек, обострение болезни – у 16 человек. Обострение при ВПРС было у 7 пациентов, без обострения обследовано 12 пациентов.

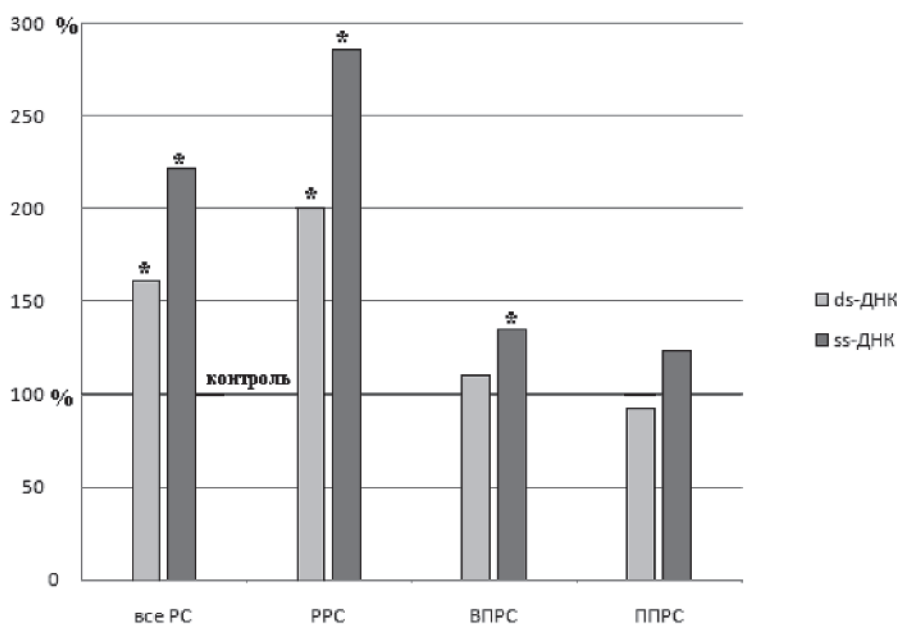
Количественное определение АТ к нативной и денатурированной ДНК, а также исследование спектра МСМ целесообразно использовать в целях правильной диагностики, мониторинга состояния и прогноза у пациентов РС. Проведенное исследование показало, что в общей группе у 56% больных РС концентрация АТ к нативной ds-ДНК в крови выше физиологических значений, средняя концентрация АТ против денатурированной ss-ДНК была выше у 67% больных РС.

При анализе в зависимости от типа течения заболевания физиологическому диапазону концентраций АТ против денатурированной ДНК соответствует 6% больных с РРС, 68% – с ВПРС и 86% пациентов – с ППРС. Физиологический диапазон концентраций АТ против нативной ДНК наблюдается у 73,3% больных с РРС, у 86% – с ВПРС и у 100% – с ППРС. Можно полагать, что в первую очередь происходит понижение наработки АТ против нативной ДНК у пациентов с РРС, более благоприятного типа течения РС.

Из данных о среднем содержании антинуклеарных АТ (рисунок) видно, что уровень антител к нативной ДНК достоверно ниже, чем к денатурированной ДНК, как в общей группе больных – так и в каждой из групп с различным типом течения РС. Это может указывать в пользу того, что клоны, продуцирующие АТ к нативной ДНК, способны быстрее элиминироваться, а клоны, продуцирующие АТ к продуктам деградации ДНК – однотяжевым структурам, дольше сохраняются в организме.

В то же время установлена достоверная прямая корреляция между уровнями АТ к нативной и к денатурированной ДНК у всех больных с РС, коэффициент корреляции равен $r = 0,82$ (в контрольной группе – $r = 0,63$). Внутри каждой группы с разным типом течения РС эти показатели также достоверно коррелировали между собой, коэффициенты корреляции: $r = 0,85$ – для группы РРС, $r = 0,61$ и $r = 0,66$ – для групп с ВПРС и ППРС соответственно.

Обнаруженные прямые корреляционные связи между содержанием АТ к нативной и денатурированной ДНК у больных при разных типах и стадиях течения РС отражают патогенетическую взаимосвязь между развитием деструктивных, воспалительных процессов и активацией гуморального иммунного ответа, а также указывают на связь выработки АТ с основными типами и стадиями развития заболевания.



Уровень антител к ДНК при разных типах течения рассеянного склероза (в % от значений контрольной группы).

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между уровнями АТ к нативной и к денатурированной ДНК у пациентов с РРС и ВПРС в разных стадиях заболевания

Показатели	РРС Ремиссия $n = 23$	РРС Обострение $n = 16$	ВПРС Без обострений $n = 12$	ВПРС Обострение $n = 7$
R – коэффициент корреляции	0,70 $p < 0,005$	0,86 $p < 0,005$	0,36 $p > 0,05$	0,68 $p < 0,005$

Рассеянный склероз не одностадийный процесс [15], начальной воспалительной фазе при РРС соответствует высокий уровень пролиферации антител к ДНК и развитие процессов эндотоксикоза. Затем, для более позднего периода заболевания, характерна нейродегенеративная фаза, напрямую связанная с разрушением нервных тканей организма [9], сопровождающаяся усилением

эндогенной интоксикации, характеризующейся спектром МСМ.

Одним из показателей деструктивных процессов являются показатели МСМ. Спектр молекул средней массы в сыворотке крови: МСМ₂₈₀, МСМ₂₅₄, МСМ₂₃₀ у обследованных пациентов с РС в зависимости от типа течения и у здоровых лиц приведен в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика спектра МСМ в сыворотке крови при различных типах течения РС, ($M \pm SD$)

Показатель	Все группы РС в целом $n = 65$	РРС $n = 39$	ВПРС $n = 19$	ППРС $n = 7$	Контрольная группа $n = 27$
МСМ ₂₈₀ усл.ед. А ₂₈₀	$0,28 \pm 0,10$	$0,28 \pm 0,07$	$0,29 \pm 0,15$	$0,23 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,09$
МСМ ₂₅₄ усл.ед. А ₂₅₄	$0,34 \pm 0,10$	$0,35 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,10$	$0,31 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,07$
МСМ ₂₃₀ усл.ед. А ₂₃₀	$0,70 \pm 0,50$ $p < 0,05$	$0,67 \pm 0,54$ $p < 0,05$	$0,73 \pm 0,45$ $p < 0,05$	$0,89 \pm 0,41$ $p < 0,05$	$0,31 \pm 0,15$

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования МСМ у пациентов с РС в зависимости от типа течения выявлено изменение спектра молекул средней массы в сторону достоверного увеличения их нуклеарной фракции МСМ₂₃₀ при всех типах течения РС, причем степень увеличения соответствует повышению тяжести РС. У пациентов с РРС уровень МСМ этой фракции в 2,2 раза, у пациентов с ВПРС – в 2,4 раза, у пациентов с ППРС – в 2,9 раз выше, чем в контроле. В небольшой степени и статистически недостоверно изменяются ароматическая – МСМ₂₈₀ фракция, содержащая ароматические нетоксические аминокислоты, и токсическая – МСМ₂₅₄. Увеличение нуклеарной фракции МСМ₂₃₀, возможно, связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот в результате усиления апоптического разрушения клеток [4, 13], а также повышенного распада белков при рассеянном склерозе. Все это подтверждает гибель клеток, в результате окислительного стресса играющего особо значимую роль в патогенезе РС [10]. Кроме того, используемые в фармакотерапии РС глюкокортикоиды оказывают выраженное воздействие на показатели гибели клеток, являясь индукторами апоптоза. Это, возможно, относится к переходу болезни в нейродегенеративную фазу, напрямую связанную с недостаточностью гематоэнцефалического барьера, а именно, с повышением его проницаемости и разрушением нервных тканей организма [15].

Следует отметить, что увеличение нуклеарной фракции МСМ при РС находится в соответствии с изменением уровня антител к ДНК. Повышение уровня МСМ и содержания антител к ДНК у больных РС, вероятно, обусловлено усилением их образования в тканях и патологией их элиминации из организма либо сочетанием обоих механизмов.

При анализе состояния гуморального иммунного ответа по уровню антител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови у больных с РС обнаруживается максимальный уровень антител к обеим молекулам ДНК при ремиттирующем типе течения РС (см. рисунок). С увеличением тяжести патологического процесса (при прогрессирующих типах течения РС – ВПРС и ППРС) степень повышения титра антител резко убывает. Гуморальный ответ при ППРС наиболее угнетён. Выработка АТ против нативной и денатурированной ДНК у больных РС зависит от индивидуальных особенностей пациентов и характера протекания РС. В целом, в период обострения у пациентов с РРС наблюдается тенденция более выраженного

повышения ($0,601 \pm 0,485$ ед. A_{450}) АТ против денатурированной ДНК, уровень которых заметно снижается в период ремиссии ($0,549 \pm 0,163$ ед. A_{450}). У лиц контрольной группы АТ к денатурированной ДНК составляют $0,202 \pm 0,007$ ед. A_{450} .

Таким образом, проведенное исследование у больных рассеянным склерозом показало, что на фоне выраженной клинической симптоматики высокие уровни антител к нативной и денатурированной ДНК в совокупности с изменениями в спектре молекул средней массы свидетельствуют о наибольшей активности патологического процесса на начальных этапах рассеянного склероза.

Список литературы

1. Антитела к ДНК в крови больных рассеянным склерозом / Н.А. Ершова, Н.В. Гармашова, А.С. Могельницкий и др. // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 10. – С. 3–4.
2. Антитела к нативной и денатурированной ДНК при рассеянном склерозе / В.М. Алифорова, Н.В. Кротенко, Н.М. Кротенко, С.А. Иванова // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, Вып. 2. Рассеянный склероз. – № 2. – С. 16–21.
3. Возможная роль каталитических антител, специфически гидролизующих основной белок миелина, в патогенезе рассеянного склероза / Г.А. Невинский, Г.А. Легостаева, Д.Е. Полосухина и др. // Бюлл. сиб. медицины. – 2008. – Т. 7. Приложение 1. – С. 139.
4. Вострякова С.А., Алифорова В.М., Иванова С.А. Апоптоз лимфоцитов и факторы его регуляции у больных рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1-2. – С. 15–18.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
6. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диаг. – 2004 – № 3. – С. 4–8.
7. Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: пособие для врачей / С.А. Иванова, В.М. Алифорова, А.В. Семке и др. – Томск, 2010. – 32 с.
8. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации / Н.И. Габриэлян, Левицкий Э.Р., Дмитриев Ф.Ф. и др. – М., 1985.
9. Bitsch A., Dressel A., Meier K. et al. Autoantibody synthesis in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b // J. Neurol. – 2004. – Vol. 25, №12. – P. 1498–1501.
10. Koch M., Mostert J., Arutjunyan A.V. et al. Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 529–533.
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). – Neurology, 1983. – Vol. 33, №11. – P. 1444–1452.
12. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann Neurol. – 2000. – №50. – P. 121–127.
13. Okuda Y., Apatoff B.R., Posnett D.N. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis // J Neuroimmunol. – 2006 Feb. – №171(1-2). – P. 163–70.

14. Smirnova L.P., Ivanova S.A., Krotchenko N.V. et al. The State of the Antioxidant System during Therapy of Patients with Multiple Sclerosis. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 76–80.

15. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 2762–2764.

References

1. Ershova N.A., Garmashova N.V., Mogelnitskiy A.S., Tyshkevich O.B., Doronin B.M., Konenkova L.P., Buneva V.N., Nevinskiy G.A. *Antitela k DNK v krovi bolnyh rasseyannym sklerozom.*, *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2007. no. 10, pp. 3–4.

2. Alifirova V.M., Krotchenko N.V., Krotchenko N.M., Ivanova S.A. Antibodies to native and denatured DNA in multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(2 Pt 2):16–20.

3. Nevinskiy G.A., Legostaeva G.A., Polosukhina D.E., Doronina O.B. *Vozmozhnaya rol kataliticheskikh antitel, spetsificheski gidrolizuyuschikh osnovnoy belok mielina, v patogeneze rasseyannogo skleroza.* *Byull Sib Meditsiny*, 2008, no. 7, pp. 139.

4. Vostryakova S.A., Alifirova V.M., Ivanova S.A. *Apop-toz limfotsitov I factory ego regulatsii u bolnykh rasseyannym sklerozom*, *Journal byulleten sibirskoy meditsiny*, 2009, no. 1–2, pp. 15–18.

5. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. *Rasseyanny skleroz I drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya*. Moscow, 2004, p. 540.

6. Karyakina E.V., Belova S.V. *Molekuly sredney massy kak integralniy pokazatel metabolicheskikh narusheniy*, *Klin Lab diag*, 2004, no.3, pp. 4–8.

7. Ivanova S.A., Alifirova V.M., Semke A.V. et al. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie molekul sredney massy u bolnykh psikhicheskimi I nevrologicheskimi rasstroystvami [posobie dlya vrachey]*, Tomsk, 2010. 32 p.

8. *Skriningoviy metod opredeleniya srednikh molekul v biologicheskikh zhidkostyakh [metodicheskie rekomendatsii]* Gabrielyan N.I., Levitskiy E.R., Dmitriev F.F., 1985.

9. Bitsch A., Dressel A., Meier K. et al. *Autoantibody synthesis in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b*. *J. Neurol.*, 2004. Vol. 251. no.12. pp. 1498–1501.

10. Koch M., Mostert J., Arutjunyan A.V. et al. *Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis*. *Eur. J. Neurol.*, 2007. Vol. 14. pp. 529–533.

11. Kurtzke J.F. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. Vol. 33. no. 11. P. 1444–1452.

12. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 2000;50:121–127.

13. Okuda Y, Apatoff BR, Posnett DN *Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis*. *J Neuroimmunol*. 2006 Feb; 171(1–2):163–70.

14. Smirnova L.P., Ivanova S.A., Krotchenko N.V. et al. *The State of the Antioxidant System during Therapy of Patients with Multiple Sclerosis*. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. 2011. Vol. 5. no. 1. pp. 76–80.

15. Steinman L. *Multiple sclerosis: a two-stage disease*. *Nat. Immunol.*, 2001. Vol. 2. pp. 2762–2764.

Рецензенты:

Мирютова Н.Ф., д.м.н., профессор, руководитель неврологического отделения ФГБУ «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального медико-биологического агентства», г. Томск;

Куликова Н.В., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет Министерства образования и науки РФ», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 06.04.2012.

УДК 616.12-008.334-085:616.72-002.158

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНФЛИКСИМАБА НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ЦИТОКИНЕМИЮ И НАРУШЕНИЯ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Мащенко Е.В., Князева Л.А., Степченко М.А.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: kafedra_n1@bk.ru*

В данной статье представлены результаты исследований провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, р ИЛ-6 α , ФНО- α), С-реактивного белка, жесткости (скорость распространения пульсовой волны) и эластичности (индексы AIx, ASI) сосудистого русла у 76 больных псориатическим артритом (ПсА) с высокой и умеренной активностью заболевания. Установлено увеличение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, р ИЛ-6 α , ФНО- α), С-реактивного белка, повышение жесткости (увеличение СРПВ) и снижение эластичности (увеличение индексов AIx, ASI) сосудистого русла при ПсА. Достоверные прямые корреляционные связи установлены между уровнем провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, скоростью пульсовой волны, индексами AIx, ASI. Выявлено, что терапия инфликсимабом в течение 50 недель наряду с терапевтической активностью и противовоспалительным действием обладает корригирующим влиянием на нарушения упругоэластических свойств сосудов у больных ПсА.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, вчС-реактивный белок, жесткость и эластичность сосудистого русла, инфликсимаб, псориатический артрит

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF INFLIXIMAB THERAPY TO THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DISTURBANCES OF RESILIENT-ELASTIC PROPERTIES OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Mashchenko E.V., Knyazeva L.A., Stephenko M.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

76 patients with psoriatic arthritis high and middle disease activity were determined according concentration of proinflammatory cytokines (interleukin -1 β (IL-1 β), Interleukin - 6 (IL-6), soluble interleukin- 6 receptor (sIL-6 α), IL-6 α tumor necrosis factor - α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)) and some parameters of elasticity of vessel wall (AIx, ASI indexes). It was found out the increased concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , sIL-6 α , IL-6, TNF- α), CRP and increased rigidity of vessel wall (increased speed of pulse wave spreading - SPWS), and decrease elasticity of vessel wall (increased indexes AIx, ASI). In psoriatic arthritis patients. There was a significant association between the levels of proinflammatory cytokines, SPWS, and AIx, ASI indexes. Infliximab - treated patients during 50 weeks demonstrated except good clinical response decreased levels of proinflammatory cytokines and increased elasticity of vessel. There was a significant association between the levels of proinflammatory cytokines, SPWS and AIx, ASI indexes.

Keywords: proinflammatory cytokines, C-reactive protein, and elasticity of vessel wall, infliximab, psoriatic arthritis

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, обычно ассоциированное с псориазом [3]. Заболеваемость ПсА в различных популяциях составляет от 3 до 8 на 100000 населения, а распространенность – около 1 % [3]. В последние годы отмечен рост заболеваемости ПсА. Увеличивается число случаев тяжелого течения болезни, приводящее к деструкции и деформации суставов, потере их функции, что отражается на качестве жизни, работоспособности и продолжительности жизни больных [5]. Установлено увеличение показателя смертности у больных ПсА (на 65 % у мужчин и 59 % у женщин) по сравнению с популяционными показателями, при этом летальность больных ПсА обусловлена, в первую очередь, поражением сердечно-сосудистой системы [8, 9, 11]. В последние годы обсуждается активность

иммунного воспаления в качестве одной из причин неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных воспалительными заболеваниями суставов [7]. Поэтому изучение взаимосвязи между активностью иммунного воспаления, определяющего прогрессирование ПсА, и жесткостью сосудистой стенки, как независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеет важное значение с позиций уточнения механизмов развития кардиоваскулярного континуума при ПсА, что позволит оптимизировать методы терапии, улучшить прогноз и качество жизни больных ПсА.

К настоящему времени доказана высокая клиническая эффективность ингибиторов ФНО- α в частности инфликсимаба, при ПсА, включающая контроль симптомов заболевания, улучшение функциональной активности и качества жизни пациентов и подавление рентгенологического про-

грессирования заболевания [6, 15]. Однако влияние инфликсимаба на нарушения упруго-эластических свойств сосудов, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до сих пор окончательно не установлено, что обуславливает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи между показателями активности иммунного воспаления, жесткости сосудистого русла и их динамики на фоне терапии инфликсимабом у больных ПсА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 76 больных с умеренной ($2,4 < DAS4 < 3,7$) и высокой ($DAS4 > 3,7$) активностью ПсА, длительностью заболевания от 2-х до 10 лет (из них 50 женщин и 26 мужчин). Средний возраст обследованных составил $42,3 \pm 8,2$ года. Группа контроля представлена 20 здоровыми донорами.

Критериями включения пациентов в исследование явились полиартритическая (ревматоидно-подобная) форма ПсА; высокая и умеренная активность ПсА; распространенный псориаз; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование; пациенты, получавшие в качестве базисного-противовоспалительного препарата инфликсимаб.

Критериями исключения пациентов из исследования явились ПсА минимальной степени активности; все другие формы ПсА за исключением ревматоидноподобной; инфекционно-воспалительные процессы любой локализации.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 (р ИЛ-6р) в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (ОМБ, г. Москва).

Параметры жесткости сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г. Новосибирск и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие показатели: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс

площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp} (ASc + AA + 1/3 AB)}{PTT},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; l_{cp} ($ASc + AA + 1/3 AB$) сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании анализа клинической симптоматики ПсА с использованием комбинированного индекса активности заболевания – индекс PASI (Psoriatic Area Severity Index); DAS (Disease Activity Score); ACR (критерии Американской коллегии Ревматологов) и PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) после 50 недель терапии. До назначения инфликсимаба все больные, включенные в исследование в качестве базисной противовоспалительной терапии, получали метотрексат (15–20 мг в неделю) и внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. Инфликсимаб вводили внутривенно капельно по 200 мг в соответствии с рекомендуемой схемой: через 2, 4, 6 недель после первой инфузии, затем каждые 8 недель в течение 50 недель.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса STATISTICA 6,0 for Windows.

Результаты исследований и их обсуждение

С учетом патогенетического значения дисбаланса провоспалительных цитокинов в патогенезе ПсА, также важной их роли в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия и модуляции функций сосудистой стенки [2, 9], проведено определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови больных с ревматоидноподобной формой ПсА.

Установлено достоверное увеличение концентрации ФНО- α в $6,9 \pm 1,1$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – в $2,7 \pm 0,8$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в $13,1 \pm 1,7$ раза ($p < 0,05$), р ИЛ-6р в $1,35$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными показателями (таблица).

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ПсА

№ п/п	Группы обследованных	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	рИЛ-6, мг/л
1.	Группа контроля	$32,2 \pm 4,6$	$36,1 \pm 6,3$	$13,2 \pm 1,9$	$1002,4 \pm 29,9^{*1}$
2.	Больные ПсА	$224,4 \pm 14,2^{*1}$	$96,8 \pm 7,4^{*1}$	$172,4 \pm 9,2^{*1}$	$1360,2 \pm 14,4$

Примечание: * – отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$).

В каскаде провоспалительных цитокинов при ПсА ключевое значение принадлежит ФНО- α , концентрация которого повышается в биологических средах и тканях организма, в частности, очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови [1].

Известно, что ФНО- α проявляет множественные провоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, имеющие важное функциональное значение в развитии аутоиммунных, тромботических и атеросклеротических нарушений при ревматических заболеваниях. ФНО- α активирует моноциты,

стимулирует фагоцитоз и продукцию свободных радикалов, индуцирует экспрессию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, трансформирующего фактора роста β_1), молекул межклеточной адгезии, вызывает неоангиогенез; увеличивает выработку коллагена II типа. ФНО- α может способствовать развитию инсулинорезистентности, дислипотеинемии, резорбции костной ткани и других метаболических нарушений, потенцирующих поражение эндотелия сосудов, увеличение жесткости артериального русла [13, 14]. ФНО- α и ИЛ-1 β являются мощными индукторами ИЛ-6, которому принадлежит важная роль в патогенезе ПсА. ИЛ-6 синтезируется в большом количестве в ответ на системное воспаление, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 β и ФНО- α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. ИЛ-6 играет ведущую роль в регуляции острофазового ответа, потенцируя синтез гепатоцитами белков острой фазы, в том числе СРБ [11].

Гиперэкспрессия ИЛ-6 и р ИЛ-6р потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, стимулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания [14].

Среди широкого спектра биологических маркеров и медиаторов воспаления, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают С-реактивному белку. Полагают, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке. Определение этого острофазового белка с помощью высокочувствительных методов служит дополнительным тестом для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза [7]. Определение уровня вч СРБ в сыворотке крови больных АГ показало достоверное повышение его концентрации в $1,8 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,6 \pm 0,6$ мг/л), но при этом ниже в $1,3 \pm 0,2$ раза, чем у больных АГ с МС.

Исследования последних лет показали важную взаимосвязь патологических изменений, связанных с повышенной жесткостью артериального русла и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений [5]. При этом жесткость сосудистого русла и механизмы ее прогрессирования при ПсА нуждаются в уточнении.

Определение показателей, характеризующих упругоэластические свойства артериального русла у больных ПсА показало снижение показателя времени распространения пульсовой волны (РТТ) на $13,5 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Максимальная скорость нарастания артериального давления ($dPdt_{\max}$), косвенно отражающая нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, была в $1,5 \pm 0,3$ раза меньше (при $p < 0,01$) у больных ПсА ($620,8 \pm 10,9$ мм рт. ст./с) по сравнению с группой контроля. Индекс ригидности (ASI) составил $45,4 \pm 3,1$ у больных сПсА, что на $1,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) раза превышало контрольные значения ($35,1 \pm 2,8$).

Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность артериального русла, был выше в $3,1 \pm 0,6$ раза у больных с ПсА по сравнению с показателем в группе контроля ($-9,7 \pm 0,8\%$ и $-29,8 \pm 2,3\%$ соответственно). Выявлено повышение систолического индекса площади (Ssys) на $16,8 \pm 1,6\%$ в группе обследованных больных с ПсА в сравнении с контролем. Данные изменения свидетельствуют о снижении эластических свойств сосудов у больных ПсА. Установлены достоверные зависимости между длительностью ПсА и индексом ригидности, индексом аугментации ($\chi^2 = 11,8$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 12,4$, $p < 0,05$ соответственно).

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся критерием жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с ПсА на $10,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($119,8 \pm 4,1$ см/с). Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между величиной индекса DAS4, определяющим активность заболевания, и СРПВ ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных ПсА имеют место нарушения упругоэластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, коррелирующие с длительностью и активностью заболевания.

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями цитокинового профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной СРПВ ($r = 0,54$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,05$); рИЛ-6р и СРПВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$); ФНО- α и СРПВ ($r = 0,58$, $p < 0,05$); между ИЛ-1 β

и AIX, ASI ($r = 0,39$, $p < 0,05$, $r = 0,43$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и AIX, ASI ($r = 0,51$, $p < 0,05$, $r = 0,49$, $p < 0,05$ соответственно); pИЛ-6p и AIX, ASI ($r = 0,52$, $p < 0,05$, $r = 0,48$, $p < 0,05$ соответственно); ФНО- α и AIX, ASI ($r = 0,63$, $p < 0,05$, $r = 0,66$, $p < 0,05$); вч СРБ и AIX, ASI ($r = 0,43$, $p < 0,05$, $r = 0,47$, $p < 0,05$); вч СРБ и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями иммунного статуса свидетельствует о патогенетической роли ИЛ-1 β , ИЛ-6, pИЛ-6p, ФНО- α , вчСРБ в повышении жесткости сосудов у больных ПсА, что напрямую обусловлено свойствами данных медиаторов воспаления не только определять прогрессирование заболевания, но и потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции, активировать систему свертывания крови, усиливать тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижать продукцию NO, поддерживать активность воспаления эндотелия сосудистого русла, усугублять гипер- и дислипидемию [1, 14].

Анализ клинической эффективности инфликсимаба у больных ПсА показал, что число пациентов с ответом по DAS (DAS $\leq 2,4$) равнялось 88,15 %. Среднее значение индекса PASI после 50 недель терапии инфликсимабом составило $3,1 \pm 2,1$ балла, критерий ACR 20/50/70 достигли 25; 30,3 и 44,7 % больных соответственно. К концу 50 недели терапии инфликсимабом критериям PSARC соответствовало 75 % больных. PASI 70 и PASI 90 соответствовали 70 и 50 % больных ПсА, что свидетельствует о существенной клинической эффективности инфликсимаба.

Изучение влияния терапии инфликсимабом на показатели иммунного статуса у больных ПсА показало следующие результаты. После 50 недель лечения имело место достоверное уменьшение сывороточной концентрации изучаемых цитокинов: содержание ФНО α снизилось на $69,5 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $60,4 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $59,8 \pm 2,9$ % ($p < 0,05$), p ИЛ-6p – на $49,2 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о подавлении инфликсимабом продукции провоспалительных проатерогенных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, pИЛ-6p, ФНО- α , вч СРБ). Кроме того, под влиянием инфликсимаба происходит модуляция иммунокомпетентных клеток, что выражается в увеличении числа регуляторных Т-клеток, повышении порога активации CD3, восстановлении баланса между синтезом цитокинов Th₁/Th₂, что сопровождается положительной клинической динамикой заболевания [13].

Оценка упругоэластических свойств артериального русла после 50 недель применения инфликсимаба у больных ПсА показала достоверное увеличение РТТ на $9,1 \pm 0,2$ % ($133,1 \pm 2,7$ мс).

Максимальная скорость нарастания артериального давления $(dP/dt)_{\max}$ (мм рт. ст./с) и Ssys в группе обследованных больных на фоне лечения инфликсимабом достоверно не отличалась от значений контроля. Индексы аугментации (AIX) и ригидности (ASI) уменьшились соответственно в $1,8 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) и $23,2 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении эластичности артериального русла.

После терапии инфликсимабом СРПВ у обследованных больных ПсА уменьшилась на $7 \pm 0,2$ % ($p < 0,05$) в сравнении с исходным показателем. Известно, что СРПВ характеризует жесткость сосудистого русла, ее снижение свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистого русла и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом, что подтверждают результаты исследований других авторов [2]. Выявлено, что хроническое воспаление при ПсА способствует прогрессированию нарушений упругоэластических свойств артериального русла. Установлено, что наряду с противовоспалительной активностью инфликсимаб обладает вазопротективным действием, характеризующимся снижением жесткости и увеличением эластичности сосудистой стенки при ПсА.

Список литературы

1. Бадюкин В.В. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в терапии псориатического артрита / В.В. Бадюкин, И.А. Трошкина, Ю.Л. Корсанова // Соврем. ревматология. – 2010. – №4. – С. 72–76.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / год ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2 изд., исправл. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752с.
3. Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Сердце. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 128–132.
4. Логинова Е.Ю. Ранний псориатический артрит / Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практ. ревматология. – 2008. – №6. – С. 47–55.
5. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. – М., 2005. – 56 с.
6. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Научно-практ. ревмат. – 2004. – №5. – С. 4–9.
7. Реологические свойства крови при псориатическом артрите: связь с воспалением и кардиоваскулярным риском / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, Д.С. Новикова и др. // Науч.-практ. ревм. – 2009. – №5. – С. 13–17.
8. Терапия псориатического артрита инфликсимабом / В.В. Бадюкин, Ю.Л. Корсакова, В.Г. Барскова и др. // Совр. ревмат. – 2009. – №1. – С. 29–34.

9. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients of psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dakipist // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – № 27(1). – p. 20–23.

10. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / A.M. Entegart, H.A. Capeil, D. Crean et al. // Rheumatology (Oxford). – 2001. – №409(6). – P. 640–644.

11. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosingspondilitis / Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et. Al. // J. Rheumatol. – 2006. – №33. – P. 2167–72.

12. Haeh, B.H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn, G. Grossman, W. Chen. // J. Antoin. – 2007. – №28 (2-3). – P. 69–75.

13. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso et al. // Pharmacol. Therapeut. – 2008. – № 117. – P. 244–279.

14. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. / D.E. Gurst, E.C. Keystone, B. Kirham et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – 67(Suppl 3). – P. 1102.

References

1. Badokin, V.V. Inhibitoryfaktorane krozaopukholia v terapii psoriaticeskogo artrit / V.V. Badokin, I.A. Troshkina, Ju.L. Korsanova // Sovrem. Revmatologija. 2010. no. 4. pp. 72–76.

2. Klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / Pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2 izd., ispravl. idop. M: GEHOTAR – Media, 2010. – 752 p.

3. Lopatin, Ju.M. Kontrol' zhestkostisudov. Klinicheskoe znachenie i sposoby korekcii. / Ju.M. Lopatin, O.V. Iljukhin // Serdce. 2007. T. 6. no. 3. pp. 128–132.

4. Loginova, E.Ju. Rannij psoriaticeskij artrit / E.Ju. Loginova, T.V. Korotaeva // Nauchno-prakt. revmatologija. 2008. no. 6. pp. 47–55.

5. Nasonov E.L. Primenenie infliksimab pri revmaticheskikh zabolevaniyakh M. 2005. 56 p.

6. Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnye problemy revmatologii // Nauchno-prakt. revmat. 2004. no. 5. P. 4–9.

7. Reologicheskie svojstva krovi pri psoriaticeskom artrite: svyaz' s vospaleniem i kardiovaskuljarnym riskom / T.V. Korotaeva, E.Ju. Loginova, D.S. Novikovai dr. // Nauch.-prakt. revm. 2009. no. 5. pp. 13–17.

8. Terapija psoriaticeskogo artrit infliksimabom / V.V. Badokin, Ju.L. Korsakova, V.G. Barskovai dr. // Sovr. revmat. 2009. no. 1. pp. 29–34.

9. Alenius, G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients of psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dakipist // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – no. 27(1). – p. 20–23.

10. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / A. M. Entegart, H.A. Capeil, D. Crean et al. // Rheumatology (Oxford). 2001. no. 409(6). P. 640–644.

11. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosingspondilitis / Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et. Al. // J. Rheumatol. 2006. no. 33. pp. 2167–72.

12. Haeh, B.H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn, G. Grossman, W. Chen. // J. Antoin. 2007. no. 28 (2-3). pp. 69–75.

13. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso et al. // Pharmacol. Therapeut. 2008. no. 117. pp. 244–279.

14. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. / D.E. Gurst, E.C. Keystone, B. Kirham et al. // Ann. Rheum. Dis. 2008. 67(Suppl 3). pp. 1102.

Рецензенты:

Ефремова О.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.

УДК 614.253.8:616.127-005.8

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В ГРУППАХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПРИМЕНЕННЫМИ СПОСОБАМИ РЕАБИЛИТАЦИИ

Московцева Н.И., Столбова М.В.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» МЗСР России, Оренбург, e-mail: stolbovam@yandex.ru

С помощью Миннесотского опросника определялось качество жизни (КЖ) больных, впервые перенесших инфаркт миокарда под влиянием различных методов реабилитации-адаптации к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ) и лечебной физкультуры (ЛФК) а также больных, не получивших реабилитационных мероприятий. Динамика КЖ оценивалась через 1 и 6 месяцев после окончания реабилитационного курса или выписки из стационара в группе сравнения. В группах пациентов, подвергавшихся курсу ЛФК или АПБГ, общая динамика суммарного показателя КЖ характеризовалась существенным его снижением через месяц после проведения реабилитационного лечения и повышением спустя 6 месяцев наблюдения (различия между группами статистически незначимы). В группе сравнения при этом наблюдалась совершенно иная картина – суммарный показатель КЖ достоверно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, сравниваемые методы реабилитационного лечения ишемической болезни сердца в постинфарктный период статистически значимо улучшают КЖ больных, главным образом, за счет снижения частоты симптомов заболевания и их последствий и, в меньшей степени, посредством повышения функциональной способности пациентов и улучшения восприятия (психоэмоциональное восприятие в период реабилитации).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, адаптация, гипоксия, лечебная физкультура

DYNAMICS OF INDICATORS OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS, TRANSFERRED A MYOCARDIAL INFARCTION IN THE GROUPS, DIFFERENT IN THE APPLIED WAYS OF REHABILITATION

Moskovceva N.A., Stolbova M.V.

Orenburg State Medical Academy, Russia, Orenburg, e-mail: stolbovam@yandex.ru

By means of Minnesota questionnaire quality of life (KZh) of patients transferred a myocardial infarction under influence rehabilitations – adaptations to a periodic barokamerny hypoxemia (APBG) and therapeutic physical training (LFK) and as sick not received rehabilitation actions was defined for the first time. The KZh loudspeaker it was estimated in 1 and 6 months after the termination of a rehabilitation course or an extract from a hospital in group of comparison. In groups of the patients who were exposed to a course LFK or APBG, the general dynamics of a total indicator of KZh was characterized essential it decrease in a month after carrying out rehabilitation treatment and increase 6 months of supervision later (distinctions between groups statistically aren't significant). In group of comparison other picture was thus observed absolutely – the total indicator of KZh authentically didn't change throughout the entire period of supervision. Thus, compared methods of rehabilitation treatment of coronary heart disease during the postinfarktny period statistically significantly improve KZh of patients, mainly, at the expense of decrease in frequency of symptoms of a disease and their consequences and, to a lesser extent, by means of increase of functional ability of patients and perception improvement (psychoemotional perception in rehabilitation).

Keywords: myocardial infarction, rehabilitation, adaptation, a hypoxemia, therapeutic physical training

Ни один из существующих инструментальных показателей, включая толерантность к физической нагрузке, сократительную функцию миокарда и даже выраженность стеноза коронарных артерий не может сам по себе служить исчерпывающей информацией о пациенте [5]. Вместе с тем известно, что качество жизни больных является важным интегральным и независимым показателем в оценке степени тяжести и эффективности лечения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в целом и больных коронарной болезнью сердца в частности [1, 3, 6]. В последние годы отмечается смещение акцентов с изучения количественных показателей недостаточности коронарного кровотока на качественные показатели, и, прежде всего, на оценку медицинских

аспектов качества жизни у этой категории больных.

Однако параллельная и сравнительная оценка качества жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), под влиянием различных методов реабилитации-адаптации к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ) и лечебной физкультуры (ЛФК) – до сих пор не проводилась.

Цель исследования – оценить динамику качества жизни у больных, впервые перенесших инфаркт миокарда, под влиянием различных методов реабилитации-адаптации к периодической барокамерной гипоксии и лечебной физкультуры.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 298 больных, перенесших инфаркт миокарда в возрасте от 36 до 65 лет. Все пациенты были разделены на 3 груп-

пы: 1-я – контрольная, включавшая 100 человек, не получала методов физической реабилитации; 2-я – 100 больных, прошедших реабилитационный курс лечебной физкультуры (группа ЛФК); 3-я – основная исследуемая группа, состоящая из 98 пациентов, реабилитация которых включала адаптацию к периодической барокамерной гипоксии (группа АПБГ).

АПБГ с целью реабилитации проводилась с помощью барокамеры «УРАЛ-1», установленной на базе ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2.

Все пациенты, вошедшие в данное исследование, до и после лечения были опрошены с помощью Миннесотского опросника (MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [7]) (таблица).

Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ)

Вопрос анкеты: *Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за*

1. Отеков голеней, стоп?
2. Необходимости отдыхать днем?
3. Трудности подъема по лестнице?
4. Трудности работать по дому?
5. Трудности с поездками вне дома?
6. Нарушения ночного сна?
7. Трудности общения с друзьями?
8. Снижения заработка?
9. Невозможности заниматься спортом, хобби?
10. Затруднений в сексуальной сфере?
11. Ограничений в диете?
12. Чувства нехватки воздуха?
13. Необходимости лежать в больнице?
14. Чувства слабости, вялости?
15. Необходимости платить?
16. Побочного действия лекарств?
17. Ощущения себя обузой для родных?
18. Чувства потери контроля?
19. Чувства беспокойства?
20. Чувства депрессии?
21. Ухудшения внимательности, памяти?

Ответы оцениваются в баллах от 0 до 5: 0 – нет, 1 – очень мало, ..., 5 – очень много; меньшие значения соответствуют лучшему качеству жизни.

Таким образом, нами выполнена оценка качества жизни больных, впервые перенесших ИМ, непосредственно перед проведением реабилитационных мероприятий в раннем постинфарктном периоде заболевания (около 1 месяца после перенесенного ИМ). На следующем этапе исследования изучена динамика показателей качества жизни у этих же пациентов в зависимости от метода реабилитационного лечения (группы АПБГ и ЛФК), а также у пациентов, в силу различных причин, не подвергавшихся реабилитационному лечению в ранний постинфарктный период (контрольная группа пациентов). Сроки, в которые проводилось определение показателей качества жизни, составили 1 и 6 месяцев после окончания реабилитационного курса (в группах АПБГ и ЛФК) или выписки из стационара в группе сравнения.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрического критерия Стьюдента–Фишера, параметрического однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа. Различия считали достоверными при уровне вероятности ошибки, не превышающем 5% ($P < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования качества жизни пациентов представлены на рис. 1–3 и указывают на наличие ряда общих закономерностей, а также групповых особенностей.

Важно, что рандомизация пациентов на начальном этапе исследования привела к закономерному и необходимому отсутствию статистически значимых отличий между изучаемыми группами пациентов по суммарному показателю КЖ на начальном этапе (до проведения реабилитационного лечения). Показатель КЖ в группе больных, подвергшихся АПБГ, составил на старте исследования $55,44 \pm 5,74$ балла. В группе больных, получавших реабилитационный курс ЛФК, аналогичный показатель составил $56,87 \pm 5,69$. Наконец, в группе сравнения (без реабилитации) данный параметр был равен $59,21 \pm 5,82$. Различия между любыми из трех изучаемых групп больных были статистически незначимы.

На этом фоне динамика суммарных показателей КЖ значительно отличалась в группах с реабилитационными воздействиями от группы сравнения. Так, через 1 месяц суммарный показатель в группе АПБГ составил $37,94 \pm 3,84$ балла (против $55,44 \pm 5,74$ до реабилитации), что на 31,6% было ниже исходного уровня при $P < 0,05$ и $Tst = 2,60$.

В группе ЛФК аналогичный показатель через месяц составил $37,08 \pm 3,70$ балла (против $56,87 \pm 5,69$ до реабилитации), что на 34,8% ниже стартового уровня при $P < 0,01$ и $Tst = 2,92$. Напротив, в группе сравнения (контрольная группа) выраженной динамики суммарного показателя КЖ не наблюдалось на обоих сроках наблюдения. Через 1 месяц значения показателя составили $57,84 \pm 5,61$ балла (–2,3%; $P > 0,05$; $Tst = 0,17$).

В обеих группах пациентов, которые получали реабилитационное лечение, результаты через месяц по всем вопросам опросника снижались, что характеризовало положительный эффект от реабилитационного воздействия. В группе АПБГ достоверные отклонения через 1 месяц (снижения) наблюдались лишь в отношении 5, 6, 9, 17 и 19 вопросов MLHFQ. В то время как в группе больных, получавших ЛФК, такие незначимые понижения показателей наблюдались в отношении 6, 17, 18 и 20 вопросов.

Через полгода повторное определение уровня качества жизни по MLHFQ в целом возвращало показатель к исходному уровню в обеих группах пациентов, подверг-

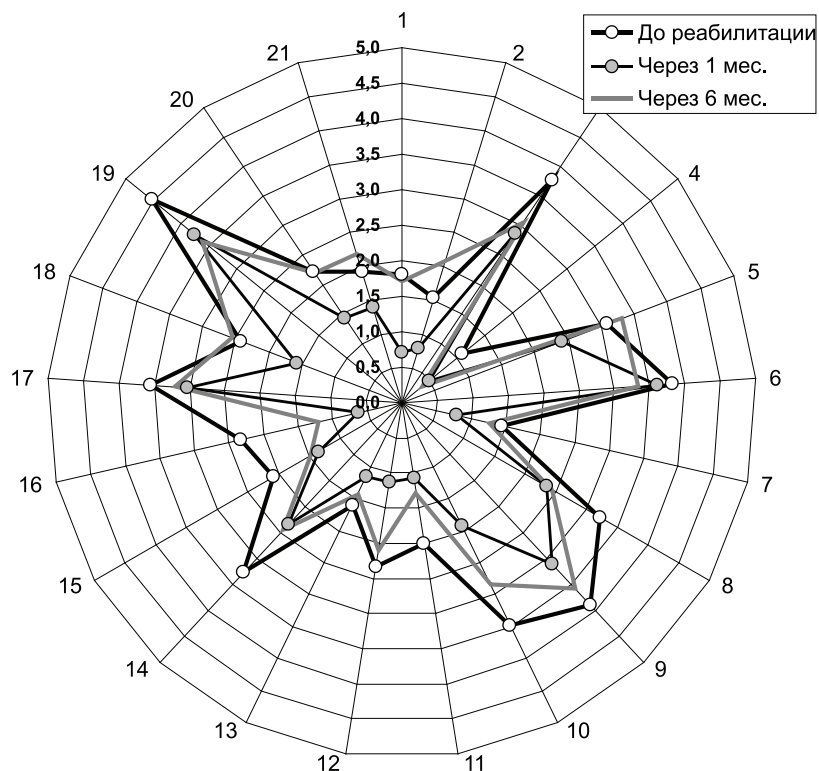


Рис. 1. Результаты оценки качества жизни до и после проведения реабилитационных мероприятий в группе АПБГ (обозначения: 1–21 – вопросы Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ), таблица)

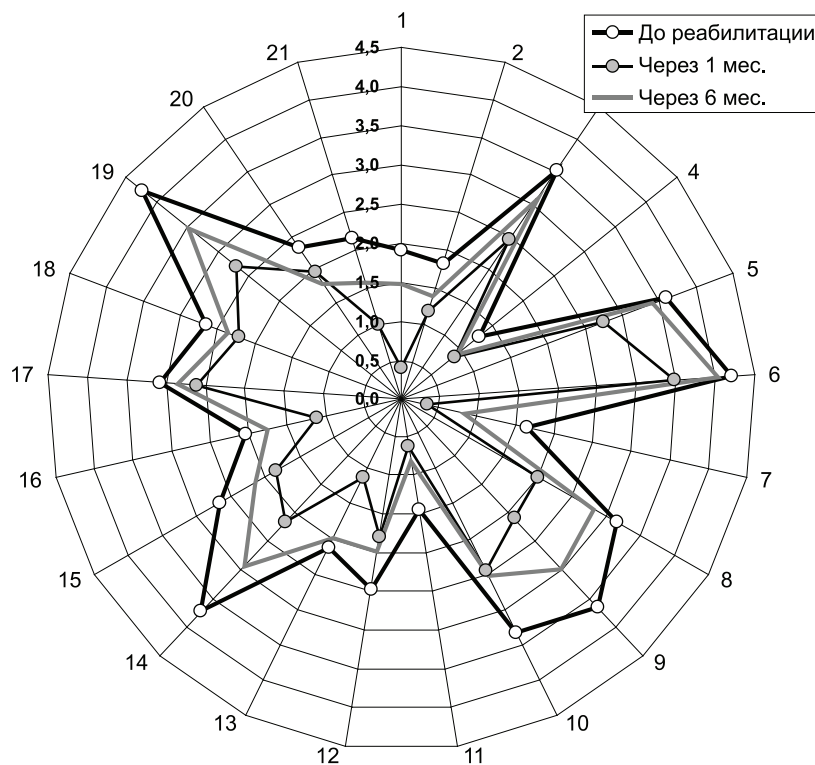


Рис. 2. Результаты оценки качества жизни до и после проведения реабилитационных мероприятий в группе ЛФК (обозначения: 1–21 – вопросы Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН, см. таблица)

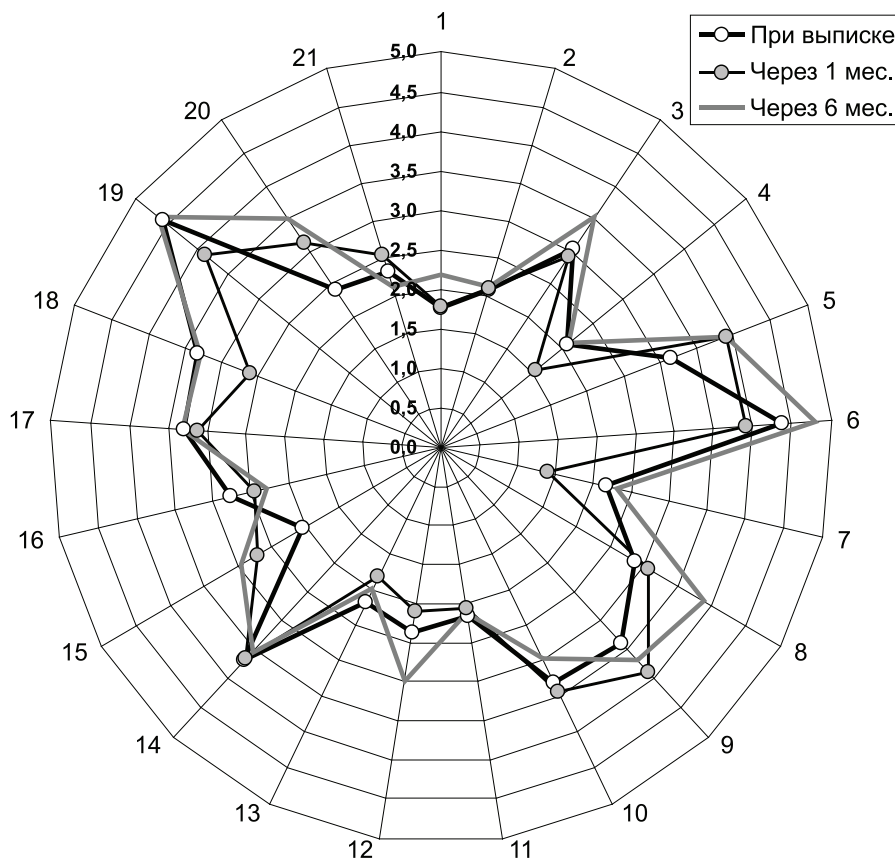


Рис. 3. Результаты оценки качества жизни в группе без реабилитационных мероприятий (обозначения: 1–21 – вопросы Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН, см. таблица)

шихся реабилитационному лечению. При этом в группе АПБГ показатель составил $47,73 \pm 4,79$ балла, что на 13,9% было ниже исходного уровня при статистически незначимых отличиях ($Tst = 1,05$; $P > 0,05$).

В группе пациентов, прошедших курс ЛФК, данный параметр составил $47,04 \pm 4,54$ балла, что на 17,3% было ниже стартового значения, но также недостоверно от него отличалось ($Tst = 1,35$; $P > 0,05$).

Число вопросов, по которым наблюдались статистически значимые отличия средних значений отдельных частных показателей, через полгода также существенно уменьшалось. При этом в отдельных случаях значения достоверно превышали исходный уровень.

Так, в группе АПБГ средние групповые величины по ответам на 2, 4, 11, 15 и 16 вопросы существенно ($P < 0,05$) отличались от исходных, а значения по ответам на второй вопрос при этом были выше уровня до реабилитации. В группе ЛФК достоверные отличия с исходным уровнем сохранились для ответов на 1, 4, 7, 10, 11 и 21 вопросы, при этом во всех случаях показатели были ниже исходных (улучшение качества жизни).

В группе сравнения через 6 месяцев суммарный показатель КЖ по MLHFQ выражался значением в $64,08 \pm 6,45$ балла, что на 8,2% было даже выше исходного при статистически незначимом уровне различий ($Tst = 0,56$, $P > 0,05$).

Отсутствие корреляции показателей КЖ с возрастом больных, а также с локализацией и распространённостью повреждения при инфаркте миокарда, полученных нами с помощью миннесотского опросника, было показано рядом исследователей и ранее [2, 4], что вполне объяснимо, поскольку данный интегральный показатель является независимым в оценке степени тяжести больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в целом и больных коронарной болезнью сердца в частности.

Выводы

Результаты, приведенные в настоящем разделе работы, свидетельствуют о том, что качество жизни больных после перенесенного ИМ, оцененное с помощью опросника (MLHFQ), на протяжении первых 6 месяцев существенно зависит от применения/неприменения реабилитационного лечения.

В группах пациентов, подвергавшихся курсу ЛФК или АПБГ, общая динамика суммарного показателя КЖ характеризовалась существенным его снижением через месяц после проведения реабилитационного лечения и повышением спустя 6 месяцев наблюдения. В группе сравнения при этом наблюдалась совершенно иная картина – суммарный показатель КЖ достоверно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения. При этом достоверно больший вклад в ухудшение качества жизни больных внесли приступы загридинных болей; необходимость ограничивать свои физические усилия; необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице; дополнительные материальные расходы, связанные с лечением заболевания.

Различия между группами пациентов, получавших курсы ЛФК или АПБГ, были минимальны и, как правило, статистически незначимыми. Достоверные отличия отмечены лишь для отдельных субпоказателей опросника и не несли системный характер.

При оценке полученных результатов анализируется не только суммарное влияние методов физической реабилитации на качество жизни больных ИМ. Необходимо также учитывать, что понятие «медицинские аспекты качества жизни» включает в себя влияние самого заболевания (его симптомов и признаков), влияние наступающего в результате заболевания ограничения функциональной способности, а также воздействие лечения на повседневную жизнедеятельность больного.

С этих позиций положительный эффект АПБГ и ЛФК на качество жизни больных ИМ объяснялся влиянием на все три указанных компонента, определяющих уровень качества жизни.

Во-первых, как было показано выше, у больных ИМ адаптация к гипоксии и физическим нагрузкам существенно снижает частоты проявления симптомов заболевания и его последствий. Кроме того, АПБГ и ЛФК уменьшает выраженность симптомов, возникающих вследствие побочных эффектов препаратов, поскольку приводит к достоверному снижению количества используемых лекарственных средств.

Во-вторых, положительные сдвиги в клинической картине заболевания у исследуемых больных определяют значительное влияние и на второй компонент качества жизни – «функциональную способность», которая включает в себя способность осуществлять повседневную деятельность, социальную, интеллектуальную и эмоциональную функции.

И, наконец, в-третьих, под влиянием реабилитационных мероприятий у больных улучшается восприятие общего состояния здоровья и повышается удовлетворенность

жизнью, что, в итоге, определяет влияние гипоксической тренировки и на третий компонент качества жизни – «восприятие».

Таким образом, сравниваемые методы реабилитационного лечения ишемической болезни сердца в постинфарктный период в среднесрочной перспективе статистически значимо улучшают качество жизни больных, главным образом, за счет снижения частоты симптомов заболевания (по оценкам самих пациентов) и их последствий и, в меньшей степени, посредством повышения функциональной способности пациентов и улучшения восприятия (психоэмоциональное восприятие в период реабилитации).

Список литературы

1. Зайцев В.П., Айвазян Т.А., Грачева Н.И. Факторы, влияющие на динамику качества жизни после операции аорто-коронарного шунтирования. // Психосоматические аспекты кардиологии. – Тверь, 1993. – С. 52–53.
2. Калужный В.В., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2001. – №4. – С. 58.
3. Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 1998. – 41 с.
4. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода / А.Б. Хадзегова, Т.А. Айвазян, В.П. Померанцев и др. // Кардиология. – 1997. – №1. – С. 37–40.
5. Exercise training improves myocardial viability in patients with chronic artery disease and left ventricular systolic dysfunction / R. Belardinelli, D. Georgiou, L. Ginzton, A. Purcaro // Circulation. – 1995. – Vol.92, № 8, Suppl. – P. 1399.
6. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy / L. Gorkin, N.K. Norvell, R.C. Rosen et al. // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol.71, № 12. – P. 1069–1073.
7. Use of the Living with Heart Failure Questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death / T.S. Rector, L.K. Tschumperline, S.H. Kubo et al. // J. Cardiol. Fail. – 1995. – Vol. 1, №3. – P. 201–206.

References

1. Zajcev V.P., Ajvazjan T.A., Gracheva N.I. Psychosomatic aspects of cardiology, 1993, pp. 52–53.
2. Kaljuzhnyj V.V., Tepljakov A.T., Kamaev D.Ju. Cardiology, 2001, no 4, p. 58.
3. Libis R.A. Avtoref. diss. doc. med. sciences, Orenburg, 1998, 41p.
4. Hadzegova A.B., Ajvazjan T.A., Pomerancev V.P. Cardiology, 1997, no 1, pp. 37–40.
5. Belardinelli R., Georgiou D., Ginzton L., Purcaro A. Circulation, 1995, Vol.92, no 8, p. 1399.
6. Gorkin L., Norvell N.K., Rosen R.C. Am. J. Cardiol, 1993, Vol.71, no 12, pp. 1069–1073.
7. Rector T.S., Tschumperline L.K., Kubo S.H. J. Cardiol. Fail, 1995, Vol. 1, no 3, pp. 201–206.

Рецензенты:

Сайфутдинов Р.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «ОрГМА» МЗСР России, г. Оренбург;

Кузнецов Г.Э., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского ГБОУ ВПО «ОрГМА» МЗСР России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 25.04.2012.

УДК 611.01+061.1+068+0.71

ВОЗРАСТНАЯ И ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ШИРИНЫ ЗУБНОЙ ДУГИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ЛИЦ С ОРТОГНАТИЧЕСКИМ ПРИКУСОМ

Музурова Л.В., Коннов В.В., Шелудько С.Н., Соловьева М.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов, e-mail: lmuzurova@yandex.ru

Изучена возрастная изменчивость ширины зубной дуги верхней челюсти в период от 8 лет до 21 года у лиц, имеющих ортогнатический прикус. Весь материал, согласно возрастной периодизации, был поделен на 3 группы: 8–12 лет ($n = 65$); 13–16 лет ($n = 50$); 17–21 год ($n = 48$). На диагностических моделях верхней челюсти проводили измерения ширины зубной дуги в области клыков, первого и второго премоляров, первого моляра со стороны щечной и язычной поверхностей. Доказано, что период от 8 до 16 лет является критическим для ортогнатического прикуса, так как именно в этом возрастном интервале возрастает риск развития сужения зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров и моляров. Выделены варианты ширины зубной дуги (крайне малые, малые, средние, большие, крайне большие) на уровне клыков, премоляров и моляров и определена частота их встречаемости.

Ключевые слова: ортогнатический прикус, ширина зубной дуги, рост, сужение

AGE AND INDIVIDUAL-TYPELOGICAL VARIABILITY OF THE DENTAL ARCH WIDTH UPPER JAW IN PERSONS WITH ORTHOGNATHIC BITE

Muzurova L.V., Konnov V.V., Sheludko S.N., Solovova M.V.

Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: lmuzurova@yandex.ru

Studied the age variability of the width of the dental arch of the upper jaw in the period from 8 to 21 years in patients with orthognathic bite. All material, according to the age of periodization, was divided into 3 groups: 8–12 years ($n = 65$), 13–16 years ($n = 50$), 17–21 years ($n = 48$). In diagnostic models of the maxilla was performed measuring the width of the dental arch of the canines, first and second premolars, first molars from the buccal and lingual surfaces. It is proved that the period from 8 to 16 years is critical for orthognathic bite, because in this age range increases the risk of narrowing of the dental arch of the upper jaw at the first premolars and molars. Identified dental arch widths (very small, small, medium, large, very large) at the level of the canines, premolars and molars and determined the frequency of their occurrence.

Keywords: orthognathic bite, dental arch width, height, narrowing

Современный уровень челюстно-лицевой хирургии и ортопедической стоматологии требует высокой метрической точности в определении форм, пространственного расположения и размерных характеристик мозгового и лицевого черепа. Одним из основных способов оценки саморегуляции зубочелюстной системы, роста челюстно-лицевой области, а также контроля за лечением являются краниометрические данные пациента [1, 2]. В современной литературе ортогнатический прикус рассматривают как анатомо-функциональную норму, встречающуюся в 50–80% случаев [3–5]. При утрате зубов восстановление прикуса становится проблематичным, так как отсутствуют комплексные данные об индивидуально-типологической изменчивости многих кранио-кефалометрических параметров.

Цель исследования – изучить возрастную изменчивость ширины зубной дуги верхней челюсти у лиц с ортогнатическим прикусом в период от 8 лет до 21 года и выделить варианты ее индивидуально-типологической изменчивости.

Материал и методы исследования

Возрастная изменчивость ширины зубной дуги верхней челюсти изучена на 163 паспортизирован-

ных диагностических моделях верхней и нижней челюстей из коллекции кафедры ортопедической стоматологии и стоматологической клиники Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

При формировании возрастных групп использована классификация, принятая симпозиумом по возрастной периодизации на 7-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии (М., 1965): 8–12 лет ($n = 65$); 13–16 лет ($n = 50$); 17–21 год ($n = 48$).

На диагностических моделях верхней челюсти измерения ширины зубной дуги в области клыков, первого и второго премоляров, первого моляра со стороны щечной и язычной поверхностей, проводились согласно общепринятым способам с помощью технического электронного штангенциркуля с ценой деления 0,01 мм [6].

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом на IBM PC/AT «Pentium-IV» в среде Windows 2000 с использованием пакета прикладных программ «Statistica-6» (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows-2000. Все совокупности вариант подвергали предварительной обработке на присутствие «выскакивающих вариант» по формуле: $T = (V - M)/S = Ts$, где T – критерий выпадения; V – выделяющиеся значения признака; M , S – средняя и сигма для группы включающая артефакт; Ts – стандартное значение критерия выпадения.

Для определения достоверности разности средних величин использовали параметрические и непараметрические статистические критерии Стьюдента.

Различия средних арифметических величин считали достоверными при 99%-м ($P < 0,01$) и 95%-м ($P < 0,05$) порогах вероятности.

Для изучения диапазона анатомической нормы за среднюю величину признака принимали диапазон варьирования $M \pm \sigma$; лежащие в пределах $\pm 2\sigma$ – отклоняющимися от средней величины; лежащие за пределами 2σ – резко отклоняющимися от средней величины. Таким образом, чем ближе анатомический вариант к крайним значениям нормального вариационного ряда ($M \pm 2-3\sigma$), тем дальше он отдален от нормы и приближен к аномалиям.

Результаты исследований и их обсуждение

Ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне клыков со стороны щечной поверхности увеличивается у детей до 16 лет и в среднем составляет в этом возрасте 36,8 мм. В юношеском возрасте данный параметр не изменяется. Ширина зубной дуги верхней челюсти со стороны язычной поверхности увеличивается во всех возрастных группах от 8 лет до 21 года и составляет в 8–12 лет – 28,7 мм; в 13–16 лет – 29,5 мм; в 17–21 год – 29,9 мм.

Ширина зубной дуги верхней челюсти со средним значением с одинаковой частотой встречается со стороны щечной (67,5%)

и со стороны язычной (65,6%) поверхностей и составляет 33,8–28,8 и 27,0–32,8 мм соответственно. Малые варианты чаще встречаются со стороны язычной поверхности (20,9%, 23,7–26,9 мм – язычная; 12,3%, 31,2–33,7 мм – щечная); крайне малые – практически с одинаковой частотой как со стороны щечной (1,8%, <31,3 мм), так и со стороны язычной (1,2%, <23,6 мм) поверхностей. Варианты больше среднего чаще встречаются со стороны щечной поверхности (15,3%, 38,9–41,2 мм – щечная; 10,5%, 32,9–35,1 мм – язычная). Крайне большие варианты встречаются – со стороны язычной поверхности в 1,8% наблюдений (>35,2 мм), а со стороны щечной – в 3,1% случаев (>41,3 мм).

Ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров со стороны щечной поверхности практически не изменяется у детей до 16 лет и в среднем составляет 42,3 мм, а в юношеском возрасте – увеличивается до 43,4 мм. Данный параметр на уровне первых премоляров со стороны язычной поверхности уменьшается у детей в период от 8 до 16 лет, достигая 26,7 мм. В юношеском возрасте изученный параметр увеличивается до 27,2 мм.

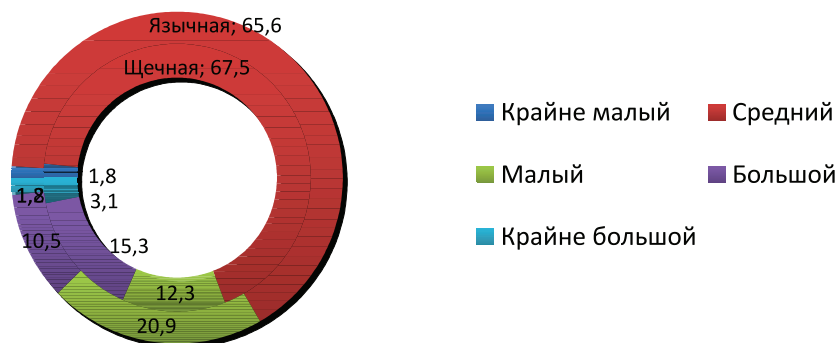


Рис. 1. Процентное распределение вариантов ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне клыков со стороны щечной и язычной поверхностей

Средние варианты ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров чаще встречаются со стороны язычной поверхности (68,7%, 39,9–45,3 мм – щечная; 74,9%, 24,6–30,0 мм – язычная); ее малые варианты – в 2 раза чаще со стороны щечной поверхности (12,9%, 37,3–39,8 мм – щечная; 6,1%, 22,0–24,5 мм – язычная); крайне малые варианты – на 1,2% чаще со стороны язычной поверхности (2,5%, <37,2 мм – щечная; 3,7%, <21,9 мм – язычная). Большие (14,7%, 45,4–47,9 мм – щечная; 14,1%, 30,1–32,6 мм – язычная) и крайне большие (1,2%, >48,0 мм – щечная; 1,2%, >32,7 мм – язычная) варианты с одинаковой частотой встречаются как со стороны щечной, так и со стороны язычной поверхностей.

Ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне вторых премоляров со стороны щечной поверхности равномерно увеличивается во всех возрастных группах и составляет в 8–12 лет – 45,1 мм; в 13–16 лет – 46,9 мм; в 17–21 год – 48,9 мм. Ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне вторых премоляров со стороны язычной поверхности практически не изменяется у детей от 8 до 16 лет и в среднем составляет 30,8 мм. В юношеском возрасте изученный параметр увеличивается до 31,2 мм.

Средние значения ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне вторых премоляров встречаются в большинстве случаев как со стороны щечной (71,2%, 44,3–49,7 мм), так и со стороны язычной

(74,8 %, 28,5–33,3 мм) поверхностей. Малые варианты чаще выявляются со стороны щечной (12,7 %, 41,7–44,2 мм – щечная; 7,4 %, 26,2–28,4 мм – язычная), а крайне малые – со стороны язычной (4,3 %, <41,6 мм – щечная; 6,8 %, <26,1 мм – язычная) поверх-

ностей; большие варианты – со стороны язычной поверхности (6,1 %, 49,8–52,3 мм – щечная; 9,8 %, 33,4–35,6 мм – язычная), а крайне большие – со стороны щечной (5,2 %, >52,4 мм – щечная; 1,2 %, >35,7 мм – язычная).



Рис. 2. Процентное распределение вариантов ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров со стороны щечной и язычной поверхностей



Рис. 3. Процентное распределение вариантов ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне вторых премоляров со стороны щечной и язычной поверхностей

Ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне первых моляров уменьшается у детей до 16 лет как со стороны щечной (до 52,9 мм), так и со стороны язычной (до 34,3 мм) поверхностей. В юношеском возрасте изученный параметр увеличивается со стороны щечной (до 54,3 мм) и язычной (до 36,2 мм) поверхностей.

Средние варианты ширины зубной дуги на уровне первых моляров встречаются в большинстве случаев и с одинаковой частотой как со стороны щечной (73,6 %, 50,7–56,1 мм), так и со стороны язычной (74,6 %, 32,5–37,7 мм) поверхностей. Малые варианты регистрируются также с одинаковой частотой со стороны щечной (7,4 %, 47,9–50,6 мм) и язычной (8,0 %, 30,0–32,4 мм) поверхностей первых моляров. Крайне малые варианты незначительно преобладают со стороны щечной поверхности (6,1 %, <48,0 мм – щечная; 4,3 %, <29,9 мм). Большие варианты преобладают со стороны щечной поверхности (12,3 %, 56,2–58,7 мм – щечная; 9,8 %, 37,8–40,2 мм – язычная), в то время как крайне большие – со стороны

язычной (0,6 %, >58,8 мм – щечная; 3,7 %, >40,2 мм – язычная) поверхностей.

По данным литературы, ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне клыков в период 13–16 лет и в юношеском возрасте, без учета прикуса находится в диапазоне от 21,75 до 39,91 мм ($M = 33,6$ мм) [7, 8]. По нашим данным, параметр варьируется в данных возрастных группах от 28,2 до 40,0 мм со стороны щечной и от 23,0 до 43,1 мм со стороны язычной поверхностей. Полученные нами данные о среднем значении параметра со стороны щечной поверхности больше, а со стороны язычной меньше усредненных данных, приводимых в литературе.

По данным литературы, ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров при физиологической окклюзии в юношеском возрасте равна 33,64–39,4 мм и находится в диапазоне 21,75–44,91 мм; на уровне вторых премоляров – 40,19–46,05 мм ($A = 26,14$ –50,10 мм) [7–9]. По нашим данным, изученный параметр находится в более значительном диапазоне: со стороны щечной поверхности – от 34,0 до 50,7 мм на уров-

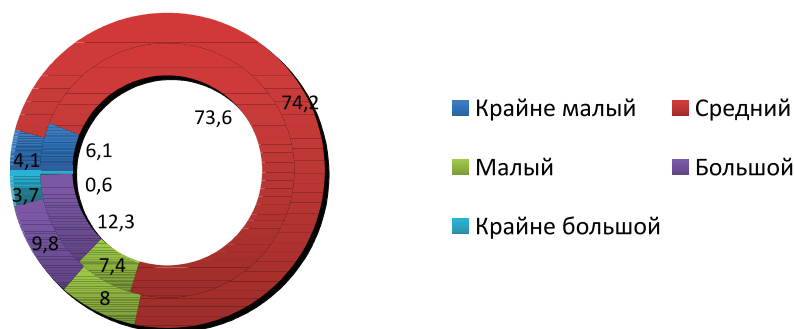


Рис. 4. Процентное распределение вариантов ширины зубной дуги верхней челюсти на уровне первых моляров со стороны щечной и язычной поверхностей

не первого премоляра и от 40,6 до 55,1 мм на уровне второго премоляра, а со стороны язычной – от 21,1 мм до 37,1 мм на уровне первого премоляра и от 24,2 до 41,1 мм на уровне второго премоляра.

По данным литературы, ширина зубной дуги верхней челюсти на уровне первых моляров при ортогнатическом прикусе у юношей находится в диапазоне от 37,38 до 49,27 мм [3–5]. Этот размер челюсти со стороны щечной поверхности составляет 43,31–44,5 мм, со стороны язычной – 31,4–32,2 мм [10] или варьируется от 29,7 до 35,6 мм [1]. По нашим данным, параметр подвержен более значительному варьированию и имеет большие средние значения.

Выводы

1. Ортогнатический прикус имеет критические периоды развития, связанные с ростом верхней челюсти и приводящие к развитию ее сужения на различных уровнях. Таким периодом является возраст от 8 до 16 лет, когда возрастает риск развития сужения зубной дуги верхней челюсти на уровне первых премоляров и моляров.

2. Знание не столько средней «общей» анатомической нормы, сколько всего спектра индивидуальной анатомической изменчивости необходимо для теоретической и практической медицины.

Список литературы

1. Rapid Maxillary Expansion Followed by Fixed Appliances: A long-term Evaluation of Changes in Arch Dimensions / J.A. McNamara, T. Baccetti, L. Franchi, T.A. Herberger // Angle Orthodontist. – 2003. – №4. – P. 344–353.
2. Музурова Л.В. Сравнительная характеристика линейных параметров боковых телерентгенограмм головы у лиц с нейтральным, дистальным и мезиальным прикусами / Л.В. Музурова // Саратовский научно-медицинский журнал. – № 2. – 2006. – С. 42–48.
3. Чеканин И.М. Взаимосвязь формы и размеров зубных дуг с параметрами краниофасциального комплекса при мезоцефалии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 21 с.
4. Щербакова Л.Н. Напряженно-деформативное состояние фрагмента зубного ряда / Л.Н. Щербакова, А.А. Гончаров // Клиническая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 60–63.
5. Burris B.G. Maxillary Arch Size and Shape in American Blacks and Whites / B.G. Burris, E.F. Harris // Angle Orthodontist. – 2000. – № 4. – P. 297–302.
6. Трезубов В.Н. Ортодонтия / В.Н. Трезубов, А.С. Щербаков, Р.А. Фадеев. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 147 с.
7. Johal A. Maxillary Morphology in Obstructive Sleep Apnea: A Cephalometric and Model Study / A. Johal, C. Conaghan // Angle Orthodontist. – 2004. – № 5. – P. 648–656.

8. Sayin, M. Cephalometric Evaluation of Nongrowing Females with Skeletal and Dental Class II, division 1 Malocclusion / M. Sayin, H. Turkkahraman // Angle Orthodontist. – 2005. – № 4. – P. 656–660.

9. Щербакова Л.В. Взаимоотношение морфометрических параметров зубных дуг с размерами челюстно-лицевой области у долихоцефалов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2005. – 22 с.

10. Transverse Dental and Dental Arch Depth Dimensions in the Mixed Dentition in a Skeletal Sample from the 14th to the 19th Century and Norwegian Children and Norwegian Sami Children of Today / R. Lindsten, B. Ogaard, E. Larsson, R.Bjerklin // Angle Orthodontist. – 2002. – №5. – P. 439–448.

References

1. Rapid Maxillary Expansion Followed by Fixed Appliances: A long-term Evaluation of Changes in Arch Dimensions / J.A. McNamara, T. Baccetti, L. Franchi, T.A. Herberger // Angle Orthodontist. 2003. no. 4. pp. 344–353.
2. Muzurova L.V. Sravnitel'naja harakteristika linejnyh parametrov bokovyh telerentgenogrammov golovy u lic s nejtral'nym, distal'nym i mezial'nym prikusami / L.V. Muzurova // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. no. 2. 2006. pp. 42–48.
3. Chekanin I.M. Vzaimosvjaz' formy i razmerov zubnyh dug s parametrami kraniofascial'nogo kompleksa pri mezocefalii: Avtoref. dis... kand. med. nauk; Volgograd, 2005. 21 p.
4. Werbakova L.N. Naprjazhenno-deformativnoe sostojanie fragmenta zubnogo rjada / L.N. Werbakova, A.A. Goncharov // Klinicheskaja stomatologija. 2005. vo. 3. pp. 60–63.
5. Burris B. G. Maxillary Arch Size and Shape in American Blacks and Whites / B. G. Burris, E. F. Harris // Angle Orthodontist. 2000. no. 4. pp. 297–302.
6. Trezubov V.N. Ortodontija / V.N. Trezubov, A.S. Werbakov, R.A. Fadeev. N.Novgorod; Izd-vo NGMA, 2001. 147 p.
7. Johal A. Maxillary Morphology in Obstructive Sleep Apnea: A Cephalometric and Model Study / A. Johal, C. Conaghan // Angle Orthodontist. 2004. no. 5. pp. 648–656.
8. Sayin, M. Cephalometric Evaluation of Nongrowing Females with Skeletal and Dental Class II, division 1 Malocclusion / M. Sayin, H. Turkkahraman // Angle Orthodontist. 2005. no. 4. pp. 656–660.
9. Werbakova L.V. Vzaimootnoshenie morfometricheskikh parametrov zubnyh dug s razmerami cheljustno-licevoj oblasti u dolihoccefalov: Avtoref. dis... kand. med. nauk / L.V. Werbakova; Volgograd, 2005. 22 p.
10. Transverse Dental and Dental Arch Depth Dimensions in the Mixed Dentition in a Skeletal Sample from the 14th to the 19th Century and Norwegian Children and Norwegian Sami Children of Today / R. Lindsten, B. Ogaard, E. Larsson, R.Bjerklin // Angle Orthodontist. 2002. no. 5. pp. 439–448.

Рецензенты:

Калмин О.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза:

Анисимова Е.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 13.04.2012.

УДК 159.942: 614.253

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВРАЧЕЙ-АНЕСТЕЗИОЛОГОВ С СИНДРОМОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ

Парфенов Ю.А.

*Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы,
Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru*

Использован системный подход в оценке состояния здоровья врачей-анестезиологов с верифицированным диагнозом «артериальная гипертензия». В результате применения методов многомерной статистики установлена стохастическая связь между симптоматикой конструкта профессионального выгорания врачей-анестезиологов и тяжестью течения артериальной гипертензии. Выявлена структура сформированности отдельных симптомов профессионального выгорания у врачей-анестезиологов и установлены особенности их психоэмоционального статуса в рамках описания синдрома профессионального выгорания. В результате использования кластерного анализа установлены решающие правила и закономерности, позволяющие осуществлять прогноз вклада дисфункции психоэмоционального статуса в развитии артериальной гипертензии у врачей-анестезиологов. Доказаны взаимосвязи дисфункции психоэмоционального статуса и нейрогуморального профиля, как патогенетической причины артериальной гипертензии у врачей-анестезиологов с симптоматикой профессионального выгорания. Обосновано положение о необходимости оказания специальной помощи врачам-анестезиологам с синдромом профессионального выгорания в целях профилактики возникновения артериальной гипертензии.

Ключевые слова: профессиональное выгорание, артериальная гипертензия, психосоматика, тревожность, адаптация, деперсонализация

PATHOGENETIC DETERMINANTS OF PSYCHOSOMATIC DISORDERS AT ARTERIAL HYPERTENSION WITH ANESTESIOLOGISTS MANIFESTING OCCUPATIONAL BURNING-OUT SYNDROME

Parfenov Y.A.

*Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, Saint-Petersburg,
e-mail: my-internety@yandex.ru*

Systems approach was used to estimate the health of anesthesiologists with verified diagnosis of arterial hypertension. Using methods of multivariate statistics resulted in establishing stochastic connection between symptomatology of anesthesiologists' occupational burning-out and severity of clinical course of arterial hypertension. That exposed the structure of formation of certain symptoms of anesthesiologists' occupational burning-out and peculiarities of their psycho-emotional state in the frame of the description of occupational burning-out syndrome. Using clustered analysis resulted in establishing the vital rules and patterns which allow to make a forecast of the influence of psycho-emotional disorders on the development of arterial hypertension with anesthesiologists. The research proved correlation of psycho-emotional disorders and neurohumoral profile as a system pathogenetic determinant of arterial hypertension with anesthesiologists manifesting symptoms of occupational burning-out. The idea is proved that it is necessary to provide special help to anesthesiologists with occupational burning-out syndrome to predict the development of arterial hypertension.

Keywords: occupational burning-out, arterial hypertension, psychosomatics, anxiety, adaptation, depersonalization

Ведущую роль в синдроме «выгорания» играют эмоционально затруднённые или напряжённые отношения в системе «человек–человек», к которым, в том числе, относятся отношения между медперсоналом и трудными больными. Деятельность врача-анестезиолога характеризуется высокой эмоциональной насыщенностью и когнитивной сложностью, необходимостью быстрого реагирования на изменения состояния здоровья у пациентов, предполагает принятие ответственных решений в ситуациях, связанных с неотложной помощью. Таким образом, она протекает в условиях постоянной нервной-психической напряжённости, стресса и требует максимальной мобилизации адаптационного потенциала личности [1, 3, 7, 9–11].

На сегодняшний день в литературе, посвященной синдрому профессионального выгорания (ПВ), указывается на значительное расширение сфер деятельности, подверженных такой опасности. Проведенные в различных странах исследования показывают, что особой «группой риска» являются медицинские работники [2, 4–8]. Однако, несмотря на отдельные публикации, посвященные проблематике ПВ различных групп работников, до сих пор остается малоосвещенной тематика соотношения ПВ у врачей-анестезиологов и формирования у них артериальной гипертензии (АГ) [5].

Цель исследования – выявить патогенетические детерминанты психосоматических расстройств при АГ у врачей-анестезиологов с синдромом ПВ.

Материалы и методы исследования

Объектом изучения явились 198 врачей-анестезиологов лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, больница Святого Георгия, городская поликлиника № 91). Средний возраст составил $(43,0 \pm 4,9)$ года, стаж работы – $(14,8 \pm 4,9)$ года, из них 98 женщин и 100 мужчин. По признаку наличия АГ всех врачей разделили на группы с установленным диагнозом АГ ($n = 128$) и без верифицированного диагноза АГ ($n = 70$). В рамках исследования использовали психодиагностические методики (табл. 1).

Таблица 1
Изучаемые критерии и методы их диагностики

Изучаемое качество	Диагностический инструментарий
ПВ	Maslach Burnout Inventor (MBI) Опросник В.В. Бойко
Качество жизни (КЖ)	Сконструированный опросник оценки КЖ
Напряженность труда	Анкета
Оценка адаптации	Экспертный опрос
Агрессивность	Методика Баса–Дарки
Тревожность	Методика Спилбергера–Ханина
Алекситимия	Торонтская алекситимическая шкала
Эмоциональная сфера	Методика «Самочувствие, активность, настроение» (САН)

Кроме того, осуществляли оценку индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = V/P^2,$$

где ИМТ – индекс массы тела; В – масса, кг; P^2 – рост в квадрате, м.

Забор крови проводился в утренние часы (с 8 до 10 ч) натощак из локтевой вены. Кровь центрифуги-

ровали, сыворотку замораживали и хранили при температуре $+4^\circ\text{C}$. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. С целью изучения нейрогуморального профиля определяли уровни лептина, инсулина, серотонина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови с использованием стандартных коммерческих тест-систем («Diagnostics Biochem Canada, Inc.», «B-Bridge International, Inc.») для проведения твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора «Elisys Quattro» («Human GmbH», Германия).

Для оценки активности симпатикоадреналовой системы всем пациентам определяли уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокаторов. При этом показатель адренореактивности клеток можно экстраполировать на функциональные системы организма в целом.

При исследовании липидного обмена определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), а также коэффициент атерогенности. Определение проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 20» (Финляндия) при помощи стандартных наборов реактивов фирмы «Human GmbH» (Германия).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали арифметические величины и ошибки средней величины ($M \pm m$), осуществляли корреляционный и кластерный анализы.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка уровня ПВ. Результаты исследования показали высокий уровень формирования ПВ у врачей-анестезиологов, причем наиболее значимые проявления ПВ у обследованных врачей верифицированы в форме деперсонализации и редукции профессиональных достижений (табл. 2).

Таблица 2

Данные теста МБИ в общей группе врачей-анестезиологов

Показатель	Балл	Уровень, %		
		низкий	средний	высокий
Эмоциональное истощение	$14,3 \pm 0,7$	49	43	8
Деперсонализация	$9,4 \pm 0,5$	29	48	23
Редукция личных достижений	$33,6 \pm 0,6$	16	46	38

Однако исследование врачей-анестезиологов по опроснику В.В. Бойко продемонстрировало невысокую степень выраженности ПВ – $(104,8 \pm 5,3)$ балла, в том числе в фазе напряжения – $(27,9 \pm 2,2)$ балла, в фазе резистенции – $(49,3 \pm 2,6)$ балла, в фазе истощения – $(28,5 \pm 1,7)$ балла. Сформированность ПВ по опроснику В.В. Бойко отмечается у 9% врачей-анестезиологов, в фазе напряжения – у 15%, в фазе резистенции – у 38%. Выявлено, что у врачей-анестезиоло-

гов наиболее часто сформированными симптомами являются неадекватное избирательное эмоциональное реагирование, редукция профессиональных обязанностей и переживание психотравмирующих обстоятельств.

По данным корреляционного анализа, ПВ имеет достоверную связь с экспертной оценкой профессиональной эффективности, которая, в свою очередь, обратно пропорциональна обобщенной оценке профессионального выгорания (ООц ПВ) (рис. 1).



Рис. 1. Корреляционные связи данных ПВ и экспертной оценки профессиональной эффективности

Проведенный многомерный анализ полученных данных показал достоверную связь распространенности повышенного артериального давления (АД) с принадлежностью к группе врачей-анестезиологов с синдромом ПВ ($p < 0,01$) (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что у анестезиологов с синдромом ПВ осуществляется переход реакций с уровня эмоций на уровень психо-

соматических нарушений. Данный феномен свидетельствует о том, что эмоциональная защита – «выгорание» – самостоятельно уже не справляется с нагрузками, и энергия эмоций перераспределяется между соматическими системами организма. Таким способом организм спасает себя от разрушительной мощи эмоциональной нагрузки.

С целью более наглядного представления особенностей эмоционального статуса в рамках описания конструкта ПВ у анестезиологов с АГ параллельно было проведено сравнительное психофизиологическое тестирование. Последнее позволило установить, что у данной категории врачей имеется дисфункция эмоционального статуса, проявляющаяся в повышении уровней ситуативной и личностной тревожности, алекситимии, аутоагрессии и депрессии (средние значения по депрессии в группе анестезиологов с АГ выше, чем показатели допустимых значений, но не достигают уровня истинной депрессии). В процессе проведения сравнительного анализа в двух несвязанных группах (анестезиологи с АГ и контрольная группа) с использованием U-критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: ситуативная тревожность ($U = 4,1$; $p = 0,001$), личностная тревожность ($U = 4,8$; $p = 0,001$), депрессия ($U = 4,1$; $p = 0,001$), алекситимия ($U = 2,9$; $p = 0,01$), аутоагрессия ($U = 3,6$; $p = 0,001$).

Таблица 3

Влияние ПВ на уровень АД у врачей-анестезиологов

Сформированность ПВ	АД		Всего наблюдений
	патология	норма	
ПВ–	А – 40*	В – 52	А + В = 92
ПВ+	С – 88*	Д – 18	С + Д = 106
Общая группа	А + С = 98	В + Д = 70	Итого = 198

Примечания:

*А по сравнению с Б и С по сравнению с Д, $p \leq 0,05$;

А, В, С, Д – номинативные переменные, характеризующие группы в таблице сопряженности

А – лица с АГ и отсутствием признаков профессионального выгорания (ПВ–);

С – лица с АГ и с признаками профессионального выгорания (ПВ+);

В – лица без АГ и с отсутствием признаков профессионального выгорания (ПВ–);

Д – лица без АГ и с признаками профессионального выгорания (ПВ+).

С помощью кластерного анализа были получены статистически достоверные данные, позволяющие разделить всех врачей-анестезиологов с АГ на 3 группы (рис. 3):

1-я – с высоким уровнем агрессивности ($n = 32$, или 25%), преимущественно мужчины (70%);

2-я – с высоким уровнем тревожности, как личностной, так и ситуативной, и высоким уровнем враждебности ($n = 72$, или 56,25%), преимущественно женщины (85%);

3-я – без изменений эмоционального профиля ($n = 24$, или 18,75%), с равным соотношением мужчин и женщин.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисфункция эмоционального статуса у анестезиологов с АГ встречается в 81,25% случаев. У остальных 18,75% врачей с АГ ключевую роль в формировании и поддержании АГ, по-видимому, играют исключительно соматические факторы. Таким образом, 1/5 анестезиологов с АГ нуждается

в проведении стандартных терапевтических мероприятий без учета их эмоционального статуса, остальным требуется проведение коррекции имеющейся эмоциональной дисфункции с привлечением опытных психотерапевтов или психологов. Возможно,

дополнительное назначение психофармакологических препаратов анксиолитического действия, так как высокий уровень тревожности обнаруживается у 56,25% анестезиологов с АГ, имеющих эмоциональную дисфункцию, связанную с ПВ.

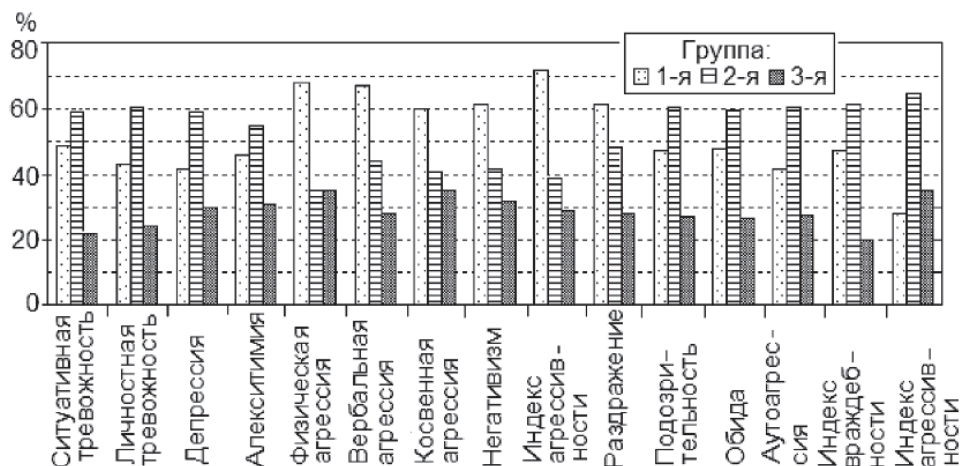


Рис. 2. Результаты многомерной классификации врачей-анестезиологов с АГ по характеристикам эмоционального статуса

С целью изучения нейрогуморального профиля врачей-анестезиологов с АГ и определения закономерностей его изменения с учетом индекса массы тела по Кетле (ИМТ) (табл. 4) и психологических особен-

ностей личности проведено исследование уровней лептина, растворимого рецептора лептина, инсулина, серотонина сыворотки крови и определение уровня адренореактивности организма.

Таблица 4

Исходная характеристика анестезиологов с АГ

Показатель		Группа			$P_{1-3} <$	$P_{2-3} <$	$P_{1-2} <$
		1-я	2-я	3-я			
Возраст, лет		$46,4 \pm 5,1$	$47,3 \pm 5,6$	$49,3 \pm 6,6$	-	-	-
ИМТ, кг/м ²	Ж	$29,6 \pm 5,1$	$37,9 \pm 4,6$	$30,2 \pm 5,4$	-	-	-
	М	$32,5 \pm 3,2$	$30,1 \pm 3,3$	$27,5 \pm 2,1$	0,03	0,03	-
ОТ/ОБ, усл. ед.	Ж	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,1$	-	0,03	0,03
	М	$1,4 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,03$	0,01	0,01	0,03

Примечания: Ж – женщины. М – мужчины. ОТ – объем талии. ОБ – объем бедер.

Выявлено, что у врачей с АГ и высоким уровнем тревожности и враждебности уровень систолического АД статистически значимо выше, чем в двух других группах. Установлено, что у врачей 2-й группы достоверно чаще выявлен такой фактор риска, как наследственность по АГ.

Учитывая значимые различия в группах по полу, дальнейшее изучение данных лабораторных и инструментальных методов исследования проведено с учетом гендерного аспекта.

Выделено два варианта нарушений психонейрогуморальных взаимоотношений у мужчин-анестезиологов: 1-й – характеризуется сочетанием высокого уровня агрессивности с гиперсимпатикотонией,

абдоминальным ожирением и гипертриглицеридемией и повышенной экспрессией ICAM-1; 2-й – мужчины с высоким уровнем тревожности и враждебности в сочетании с гиперсимпатикотонией.

Расчет ИМТ и индекса ОТ/ОБ, а также лабораторное обследование женщин-анестезиологов с АГ позволили выявить взаимосвязь между высоким уровнем тревожности и враждебности с абдоминальным ожирением, гиперлептинемией и гиперадренергическим состоянием организма у врачей-анестезиологов второй группы.

С целью определения структуры взаимосвязей между изучаемыми переменными «эмоциональный статус – нейрогуморальный профиль» был проведен канонический

анализ в выделенных группах: мужчин 1-й группы и женщин 2-й группы. У женщин-анестезиологов 2-й группы выявлена взаимосвязь множеств «показатели тревожности и враждебности» и «гиперадренергическое состояние организма и гиперлепидемия» ($r = 0,8$; $p = 0,03$). У мужчин 1-й группы выявлена взаимосвязь множеств «показатели агрессивности» и «гиперадренергическое состояние организма» ($r = 0,9$; $p = 0,03$). Во 2-й группе врачей-анестезиологов определена взаимосвязь множеств «показатели тревожности и враждебности» и «гиперадренергическое состояние организма, гиперлептинемия и растворимый рецептор лептина» ($r = 0,7$; $p = 0,03$).

Выводы

1. У врачей-анестезиологов выявлен высокий уровень выраженности профессионального выгорания, которое отмечается у 34% респондентов и у 15–20% отмечают признаки формирования профессионального выгорания. Высокий уровень сформированности профессионального выгорания на фоне дистресса, сопряженного с профессиональной деятельностью, является патогенетическим предиктором АГ у врачей-анестезиологов.

2. Сопряженная с АГ симптоматика профессионального выгорания выявляется у 66% врачей-анестезиологов, при этом для них характерны высокий уровень ситуативной и личностной тревожности, преобладание враждебности над агрессивностью и депрессия.

3. У врачей-анестезиологов с АГ выделено 3 варианта нарушений психонейрогуморальных взаимоотношений: тревожно-адренергический, тревожно-метаболический и агрессивно-метаболический.

4. Патогенетическими детерминантами АГ у врачей-анестезиологов являются компоненты метаболического синдрома, представленного симптомами профессионального выгорания, абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией и гипохолестеринемией.

Список литературы

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. – М.: Ин-т. общегуманит. исслед., 2006. – 243 с.
2. Александровский Ю.А. Об основных критериях клинического выздоровления / Ю.А. Александровский, А.А. Мальцев // Журн. невропатол. и психиатр. – 1993. – № 3. – С. 434–443.
3. Апчел В.Я. Стресс и стрессоустойчивость человека / В.Я. Апчел, В.Н. Цыган. – СПб.: ВМедА, 1999. – 185 с.
4. Батюшин М.М. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Медицина, 2010. – 144 с.
5. Исследование функциональной реактивности сердечно-сосудистой системы у людей с разным типом темперамента / Е.Ю. Горнущкина [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1. – С. 35–37.
6. Евдокимов В.И. Дискриминантная модель оценки профессионального выгорания у средних медицинских ра-

ботников / В.И. Евдокимов, А.А. Натарева, Н.В. Хмелинина // Вестн. психотерапии. – 2010. – № 36(41). – С. 54–62.

7. Евдокимов В.И. Методические проблемы оценки синдрома профессионального выгорания у врачей-травматологов / В.И. Евдокимов, А.И. Губин // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – № 3. – С. 85–91.

8. Эмоциональное истощение как проявление дезадаптации у медицинских работников / Е.А. Никитин, С.М. Шкленник, В.С. Цой, Ю.А. Парфенов // Вестн. психотерапии. – 2007. – № 21 (26). – С. 39–48.

9. Попов В.И. Особенности психосоматических взаимоотношений при инфаркте миокарда и гипертонической болезни / В.И. Попов, Т.Н. Кондюхова // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1. – С. 78–83 с.

10. Структура и динамика психических расстройств у больных с приобретенными пороками сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения / В.К. Шамрей [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 2. – С. 49–53 с.

11. Диагностика «психического выгорания» врачей анестезиологов-реаниматологов / О.Ю. Щелкова, О.А. Кузнецова, В.А. Мазурок, М.В. Решетов // Вестн. психотерапии. – 2008. – № 25(30). – С. 75–83.

References

1. Aleksander, F. Psychosomatic medicine, *Institute of all-humanitarian researches*, 2006, p. 243.
2. Aleksandrovskij, Ju.A., Mal'cev, A.A. About the main criteria of clinical convalescence, *Neuropathology and psychiatry magazine*, 1993, no 3, pp. 434–443.
3. Apchel, V.Ja., Cygan, V.N. Stress and resistance to stress of the person, *Army medical college*, 1999, p. 185.
4. Batjushin, M.M. *Forecasting of cardiovascular diseases*, 2010, p. 144.
5. Gornushkina, E.Ju. Research of a functional reactivity of cardiovascular system at people with different type of temperament, *Messenger of the Russian army medical college*, 2011, no 1, pp. 35–37.
6. Evdokimov, V.I., Natarova, A.A., Hmelinina, N.V. Discriminant model of an assessment of professional burning out at average medical workers, *Messenger of a psychotherapy*, 2010, no 36, pp. 54–62.
7. Evdokimov, V.I., Gubin, A.I. Methodical problems of an assessment of a syndrome of professional burning out at doctors-traumatologists, *Medicobiological and social and psychological problem of safety in emergency situations*, 2009, no 3, pp. 85–91.
8. Nikitin, E.A., Shklennik, S.M., Coj, V.S., Parfenov Ju.A. Emotional attrition as disadaptation implication at medical workers, *Messenger of a psychotherapy*, 2010, no 21, pp. 39–48.
9. Popov, V.I., Kondjuhova, T.N. Features of psychosomatic relationship at a myocardial infarction and an idiopathic hypertension, *Messenger of the Russian army medical college*, 2011, no 1, pp. 78–83.
10. Shamrej, V.K. Structure and dynamics of alienations at patients with the acquired heart diseases, operated in the conditions of an artificial circulation, *Messenger of the Russian army medical college*, 2010, no 2, pp. 49–53.
11. Welkova, O.Ju., Kuznecova, O.A., Mazurok, V.A., Reshetov, M.V. Diagnostics of «mental burning out» doctors of anesthesiologists resuscitators, *Messenger of a psychotherapy*, 2008, no 25, pp. 75–83.

Рецензенты:

Дергунов А.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии Военно-медицинской Академии имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Белов В.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии и физиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012.

УДК 616.314.17-008.1-002.2:616-008.851-07

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Парфенова С.В., Булкина Н.В., Гусева О.Ю., Полосухина Е.Н., Кротова А.Ю.
*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: parex555@mail.ru*

Расстройство микроциркуляции играет ключевую роль в патогенезе пародонтита и коррелирует со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта. Проведенные нами исследования показали, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой, средней и тяжелой степени нарушения микроциркуляторного звена системы гемостаза обусловлены повышением функциональной активности тромбоцитов, прежде всего их агрегационной и адгезивной способности. Нарушение рецепторных структур (состава гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов) – одна из ведущих причин изменения функциональной активности тромбоцитов. Мембранные белки тромбоцитов опосредуют действие всех биохимических агентов, активирующих тромбоциты или ингибирующих их активность. Они играют ключевую роль в осуществлении двух главных реакций тромбоцитов – адгезии и агрегации. Выявлены корреляционные взаимосвязи индексных показателей состояния пародонта с показателями функциональной активности тромбоцитов.

Ключевые слова: пародонтит, микроциркуляция, тромбоциты, гликопротеиновые рецепторы, адгезия и агрегация

SUMMARY INDEX OF FUNCTIONAL ACTIVITY THROMBOCYTES AS AN DIAGNOSTIC CRITERIA FOR AN INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASE

Parfenova S.V., Bulkina N.V., Guseva O.Y., Polosukhina E.N., Kropotina A.Y.
Saratov State Medical University n. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: parex555@mail.ru

The disorder of microcirculation plays a key role in the pathogenesis of periodontal disease and correlates with the severity of inflammatory periodontal diseases. Our studies have shown that patients with chronic generalized periodontitis mild, moderate and severe violations of microcirculatory hemostasis due to increased functional activity of platelets, above all, their aggregation and adhesive ability. Violation of the receptor structure (composition of the platelet membrane glycoprotein) – a leading cause of changes in the functional activity of platelets. Platelet membrane proteins mediate the action of all the biochemical agents that activate platelets or inhibiting their activity. They play a key role in implementing the two main reactions of platelets – the adhesion and aggregation. Correlation index revealed the relationship of indicators of periodontal indices with the functional activity of platelets.

Keywords: periodontal disease, microcirculation, thrombocyte, glycoprotein receptors, adhesion and aggregation

Заболевания пародонта являются одной из главных проблем современной стоматологии.

Расстройство микроциркуляции играет ключевую роль в патогенезе пародонтита и коррелирует со степенью тяжести пародонтита. Изменения в сосудах пародонта и нарушения кровотока при этом в них служат верным диагностическим признаком на ранних этапах нарушения трофики в тканях пародонта. По мере прогрессирования и генерализации патологического процесса нарушения микроциркуляции нарастают, а изменения в сосудах приобретают генерализованный характер [9].

Расстройства микроциркуляции у больных хроническим генерализованным пародонтитом могут быть связаны не только с нарушением ее сосудистого компонента, но и внутрисосудистого звена: функциональной активности тромбоцитов и эндотелия сосудистой стенки, процесса свертывания крови и фибринолиза, реологических свойств крови [1; 7]. Так, показано, что у та-

ких больных угнетен процесс активации и агрегации кровяных пластинок, возрастает тромбогенный потенциал крови, усиливается вязкость крови, повышается способность эритроцитов к агрегации, нарушается тромборезистентность эндотелия сосудов.

Наиболее важным в изучении пусковых механизмов гемостаза является вопрос о роли и функциях тромбоцитов, а именно их способности адгезировать и агрегировать под влиянием различных физиологически активных веществ (АДФ, тромбоксан А₂, адреналин, вазопрессин и др.) [6; 9].

Нарушения микроциркуляции в пародонте нарастают в зависимости от клинической тяжести процесса и особенно выраженности воспалительных изменений. Наибольшие изменения выявлены на уровне капилляров, вследствие чего снижается скорость кровотока и развивается гипоксия тканей пародонта [2; 6].

Данные о состоянии сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных хроническим генерализованным пародонтитом

донтитом немногочисленны и достаточно противоречивы. Так, у этой группы пациентов установлена повышенная адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов, обусловленная усилением выброса в кровоток адреналина и норадреналина.

Мембрана тромбоцитов имеет на своей поверхности полифункциональный набор рецепторных комплексов. Нарушение рецепторных структур – одна из ведущих причин изменения функциональной активности тромбоцитов [5; 10]. Рецепторы плазматических мембран тромбоцитов представлены преимущественно гликопротеинами (GP) (рис. 1).

Нами установлено, что в фазе обострения хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести наблюдается усиление динамических свойств тромбоцитов, что подтверждается статистически достоверным увеличением максимальной степени агрегации ($P_1 < 0,05$) и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов ($P_1 < 0,001$).

Это обусловлено изменением состава гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов в большей степени за счет

увеличения содержания в них N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты, в меньшей степени – маннозы, и еще меньшей – в-D-галактозы (рис. 2).

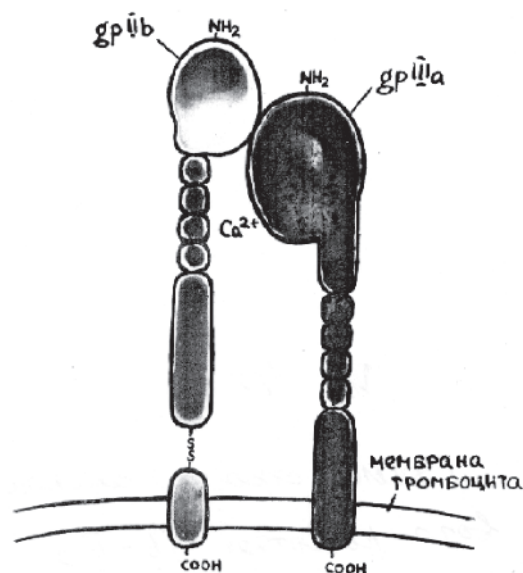


Рис. 1. Схема строения гликопротеинового рецептора

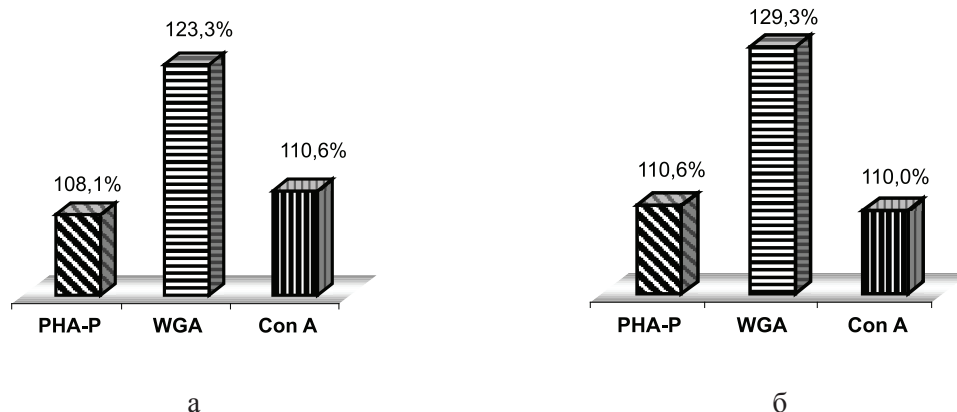


Рис. 2. Возрастание (в %) максимальной степени (а) и максимальной скорости (б) агрегации тромбоцитов за счет увеличения содержания в GP-рецепторах: в-D-галактозы (1); N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты (2); маннозы (3) у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести

Как видно из данных, представленных на рис. 3, степень выраженности подобных изменений в составе гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов наблюдаются и у больных в фазе обострения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести (по данным максимальной степени агрегации и максимальной скорости образования тромбоцитарных агрегатов). Однако эти изменения более выражены, нежели при легкой степени.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, степень выраженности изменений в составе гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов в фазе обострения хронического генерализованного пародонтита тяжелой степени тяжести (по данным максимальной степени агрегации и максимальной скорости образования наибольших тромбоцитарных агрегатов) максимальна по сравнению с легкой и средней степенями тяжести.

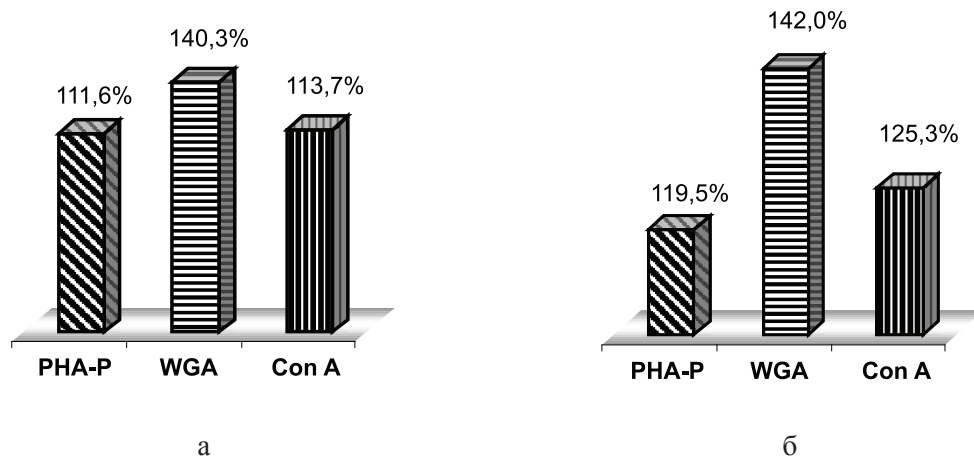


Рис. 3. Возрастание (в %) максимальной степени (а) и максимальной скорости (б) агрегации тромбоцитов за счет увеличения содержания в GP-рецепторах: *в-D-галактозы* (1); *N-ацетил-D-глюкозамина* и *N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты* (2); *маннозы* (3) у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести

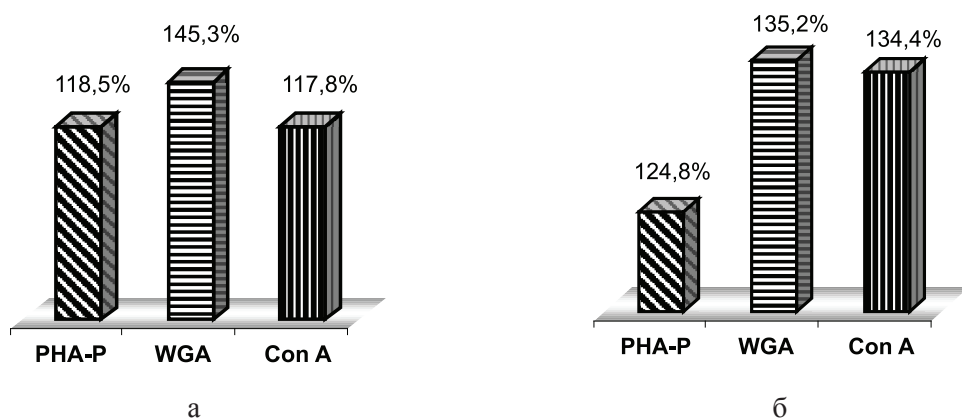


Рис. 4. Возрастание (в %) максимальной степени (а) и максимальной скорости (б) агрегации тромбоцитов за счет увеличения содержания в GP-рецепторах: *в-D-галактозы* (1); *N-ацетил-D-глюкозамина* и *N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислоты* (2); *маннозы* (3) у больных хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени тяжести

Проведенные нами исследования показали, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой, средней и тяжелой степени тяжести выявлены нарушения микроциркуляторного звена системы гемостаза. Прежде всего, это обусловлено повышением агрегационной способности тромбоцитов у больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Мембранные белки тромбоцитов опосредуют действие всех биохимических агентов, активирующих тромбоциты или ингибирующих их активность. Они играют ключевую роль в осуществлении двух главных реакций тромбоцитов – адгезии и агрегации [5; 8].

Изменения индексных показателей состояния пародонта находятся в тесной взаимосвязи с изменением показателей

агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов [3; 4; 9]. Выявленные корреляционные взаимосвязи клинических и лабораторных данных важны как в теоретическом так и практическом плане. С точки зрения теории, полученные данные уточняют механизм патогенетических изменений в тканях пародонта при воспалительных заболеваниях. С практической точки зрения показатели функциональной активности тромбоцитов являются важными дифференциально-диагностическими критериями воспалительных заболеваний пародонта.

Эффективное лечение микроциркуляторных расстройств во многом определяет успешность проводимой терапии у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и оказывает значительное влияние на течение этих заболеваний.

Список литературы

1. Апальков И.П. Роль нарушений микроциркуляции в патогенезе хронического генерализованного пародонтита и их коррекция методом комбинированной КВЧ-терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2004. – 126 с.
2. Комплексное лечение заболеваний пародонта / Н.В. Булкина, Н.Л. Ерокина, А.Н. Пospelov, Д.Е. Суетенков. – Саратов: Из-во СарГМУ, 2003. – 92 с.
3. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А. и др. Болезни пародонта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 287 с.
4. Грудянов А.И. Пародонтология. Избранные лекции. – М.: ОАО «Стоматология», 1997. – 232 с.
5. Киричук В.Ф. Углеводная специфичность мембран тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом и его сочетание с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – № 3. – С. 46–51.
6. Киричук В.Ф. Физиология крови. – Саратов: Из-во СарГМУ, 2005. – 116 с.
7. Костин А.Ю. Реология крови и физико-химические свойства эритроцитов у практически здоровых лиц и больных хроническим генерализованным пародонтитом до и после КВЧ-терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2005. – 126 с.
8. Кошелева Н.А. Особенности функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом. Влияние антиагрегантной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 125 с.
9. Влияние периапикальных очагов инфекции на микроциркуляцию пародонта у больных с воспалительными заболеваниями / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Е.Д. Кучумова и др. // Пародонтология. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
10. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 95–97.

References

1. Apal'kov I.P. Rol' narushenij mikrocirkuljacii v patogeneze hronicheskogo generalizovannogo parodontita i ih korrekciya metodom kombinirovannoj KVCh-terapii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Saratov, 2004. 126 p.

2. Bulkina N.V., Erokina N.L., Pospelov A.N., Suetenkov D.E. Kompleksnoe lechenie zabolevanij parodonta. Saratov: Iz-vo SarGMU, 2003. 92 p.
3. Grigor'jan A.S., Grudjanov A.I., Rabuhina N.A. i dr. Bolezni parodonta. – Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2004. 287 p.
4. Grudjanov A.I. Parodontologija. Izbrannye lekcii. Moskva: ОАО «Stomatologija», 1997. 232 p.
5. Kirichuk V.F. Uglevodnaja specifichnost' membran trombocitov u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom i ego sochetanie s insulinnezavisimym saharnym diabetom // Tromboz, gemostaz i reologija. 2002. no. 3. pp. 46–51.
6. Kirichuk V.F. Fiziologija krovi. Saratov: Iz-vo SarGMU, 2005. 116 p.
7. Kostin A.Ju. Reologija krovi i fiziko-himicheskie svojsstva jeritrocitov u prakticheski zdorovyh lic i bol'nyh hronicheskim generalizovannym parodontitom do i posle KVCh-terapii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Saratov, 2005. 126 p.
8. Kosheleva N.A. Osobennosti funkcional'noj aktivnosti trombocitov i nejtrofilov u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom. Vlijanie antiagregantnoj terapii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Saratov, 2002. 125 p.
9. Orehova L.Ju., Kudrjavceva T.V., Kuchumova E.D. i dr. Vlijanie periapekal'nyh ochagov infekcii na mikrocirkuljaciju parodonta u bol'nyh s vospalitel'nymi zabolevanijami // Parodontologija. 2005. no. 1. pp. 10–16.
10. Solpov A., Shenkman V., Vitkovsky Yu. et al. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix: role of CD40 ligand and P-selectin glycoprotein ligand // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2004. no. 4. pp. 95–97.

Рецензенты:

Маслак Е.Е., д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Волгоградский ГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Коннов В.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.04.2012.

УДК 579.61:618.15

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Потатуркина-Нестерова Н.И., Ивандеева О.И., Немова И.С., Тарабрина Е.П.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,

Ульяновск, e-mail: potaturkinani@mail.ru

В результате антропометрических исследований абдоминальное ожирение выявлено у 110 женщин. Изучена частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у обследованных с метаболическим синдромом. Проанализировано состояние липидного обмена у пациенток с нарушением микробиотического влагалища при метаболическом синдроме. Установлено, что у пациенток с метаболическим синдромом функциональная активность гипоталамо-гипофизарной системы снижена, что способствует развитию нарушений менструального цикла. Выявлена зависимость частоты встречаемости основных критериев метаболического синдрома от тяжести его проявлений (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, общий холестерин, триглицериды). Обнаружено, что пациентки с МС более подвержены формированию гиперпластических и воспалительных процессов матки и придатков, опухолевидных образований, а также – нарушений менструального цикла относительно женщин с АО и группы сравнения.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, микробиотическое влагалища, липидный обмен, гормоны

IMMUNOREACTIVITY INDEXES CHANGE AT WOMEN WITH VAGINA MICROBIOTICENOSIS' INFRINGEMENT AND METABOLIC SYNDROME

Potaturkina-Nesterova N.I., Ivandeeva O.I., Nemova I.S., Tarabrina E.P.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: potaturkinani@mail.ru

This article deals with anthropometric research of abdominal adiposity at women. The result of this research is a revealing of such adiposity at 110 women. The occurrence frequency of metabolic syndrome components was studied at the inspected with such kind of syndrome. Lipid exchange condition was analyzed at the patients with vagina microbiocenosis' infringement and metabolic syndrome. It was established, that hypothalamus- hypophysis system's functional activity is reduced at the patients with metabolic syndrome; this deflection can develop menstrual cycle infringements. The dependence of occurrence frequency of metabolic syndrome's main criteria on the difficulty of its implication (LPHD, LPLD, LPVLD, general cholesterol, triglycerides) was taped. It was found out, that the patients with metabolic syndrome relative to the women with abdominal adiposity and a comparison group are more subjected to formation of hyperplastic and inflammatory processes in uterus and appendages, tumorous formations, and menstrual cycle infringements.

Keywords: metabolic syndrome, abdominal adiposity, vagina microbiocenosis, lipid exchange, hormones

Метаболический синдром (МС) является одним из ведущих факторов риска развития патологии репродуктивной системы (Макацария А.Д. с соавт., 2008). Одним из важных факторов патогенеза абдоминального ожирения (АО), как кластера МС, является уровень женских гормонов, опосредованный участием нескольких систем: гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой, гипоталамус-гипофиз-яичниковой, аутокринной и эндокринной системой жировой ткани (Старкова Н.Т., 2002; Соколов Е.И. с соавт., 2008). Согласно работам В.Н. Серова и соавт. (2005) само состояние ожирения у женщин (в сочетании с нарушением репродуктивного здоровья) необходимо рассматривать как проявление синдрома дисадаптации и системного воспалительного ответа. Нарушения качественного и количественного состава симбиотной микрофлоры, по определению А.Ф. Билибина (1967), связаны с «проявлением срыва адаптации, нарушением защитных и компенсаторных приспособлений организма», что подавля-

ет естественный иммунитет, увеличивает восприимчивость к инфекциям и, как следствие, служит пусковым механизмом для расстройства обменных процессов.

В связи с этим **целью исследования** явилось изучение изменения иммунореактивности организма у женщин с нарушением микробиотического влагалища при МС.

Материал и методы исследования

Для верификации МС было обследовано 110 женщин с нарушенным микробиотическим влагалищем и абдоминальным ожирением (АО). Из 110 женщин с АО у 56 был установлен МС, и они составили I группу (средний возраст – $30,0 \pm 5,02$ года), во II вошли женщины только с АО (средний возраст – $28,76 \pm 4,86$ лет). Группу сравнения (III) составили 50 практически здоровых женщин с оптимальной массой тела и репрезентативных по возрасту (средний возраст – $28,65 \pm 4,92$ года; $p > 0,05$).

В комплексное клиническое обследование включали антропометрические данные, сбор анамнеза, общее и специальное гинекологическое обследование.

Определение нарушений менструального цикла проводили согласно «Рекомендательному письму Министерства здравоохранения РФ № 2510/3797-

03-32 от 11.04.2003 г», колебания длительности менструального цикла в пределах менее 21 дня и более 35 дней расценивались как нерегулярный менструальный цикл.

Согласно рекомендациям IDF (2005), принятым во всём мире (*worldwide*), диагноз МС ставили на основании наличия АО и любых двух из четырех признаков: триглицериды ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл ($< 1,3$ ммоль/л), артериальное давление (АД) ≥ 130 или ≥ 85 мм рт. ст., глюкоза натощак 100 мг/дл и более ($\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет типа 2 (Маколкин В.И., 2007; Макацария А.Д. с соавт., 2008; Шишкова В.И. с соавт., 2008). Углеводный обмен оценивали по уровню глюкозы в крови утром натощак глюкозооксидационным методом (ООО «Фармацевтика и клиническая диагностика, Россия»). По данным ВОЗ от 1985 г., модификации IDF (2005), критериями нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) считали наличие глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, надпочечников и щитовидной железы проводили по определению уровня гормонов (пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола (E_2), прогестерона (П), тестостерона (Т), кортизола (К), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (CT_4) и трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови на 5–7 и 21–23 день менструального цикла у 82 пациенток. У 78 женщин с нерегулярным менструальным циклом, при олиго- или аменорее – после последней менструации или в произвольно выбранный день. Уровни половых и гормонов щитовидной железы в плазме венозной крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «СтероидИФА-гормон-01» и «ТиреоидИФА – гормон (ЗАО «АлкорБио», Санкт-Петербург).

Определение количественного и качественного анализа микрофлоры влагалища проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.85 («Об унификации микробиологических методов исследования, применяющихся в клинко-диагностических лабораториях»). Степень микробной обсеменности определяли методом секторального посева, выражая степень колонизации в КОЕ/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования и их обсуждение

В результате антропометрических исследований абдоминальное ожирение (АО) выявлено у 110 женщин. Доминантный тип распределения жировой ткани высчитывали по соотношению объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ). (ОТ/ОБ $> 0,8$ – абдоминальный тип, ОТ/ОБ $< 0,8$ – глутеофemorальный). Согласно классификации ВОЗ (1997) наличие ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ > 30 кг/м² указывает на наличие ожирения. Женщины с ИМТ в пределах 30–34,9 имели ожирение I (легкой) степени; 35–39,9 – II (средней) степени; 40 и более – III (максимальной) степени (ВОЗ, 1997). В результате объективного исследования из 642 было отобрано 110 женщин с АО. Из них II и III степени АО отмечена у 39, а I степень – у 71 пациентки.

С целью определения наличия МС среди 110 женщин с АО проанализирована частота встречаемости основных и дополнительных симптомов МС (IDF, 2005).

Согласно полученным данным, у пациенток с АО II и III степени отмечено достоверное повышение относительно женщин с АО I степени частоты встречаемости таких компонентов МС, как сниженные уровни ХС-ЛПВП ($58,97 \pm 7,87$ и $29,58 \pm 5,41$ % соответственно; $p < 0,001$), артериальная гипертензия ($56,41 \pm 7,94$ и $21,12 \pm 4,82$ %; $p < 0,01$). У женщин со средней и критической степенью тяжести значительно увеличено количество общего холестерина и ЛПОНП: $7,2 \pm 0,1$ и $11,3 \pm 1,33$ ммоль/л соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости критериев МС, рекомендованных IDF (2005), у обследованных женщин

Признак	АО II и III степени $n = 39$		АО I степени $n = 71$		Группа сравнения $n = 50$	
	Абс.	$\pm \Delta, \%$	Абс.	$\pm \Delta, \%$	Абс.	$\pm \Delta, \%$
Абдоминальное ожирение	39	100,0	71	100,0	0	0,0
Дислипидемия (ЛПНП), ммоль/л	8	$20,51 \pm 6,46^{***}$	12	$16,90 \pm 4,45^{***}$	0	0,0
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л	10	$25,64 \pm 6,99^{***, \wedge \wedge}$	10	$14,08 \pm 4,12^{***}$	0	0,0
ХС-ЛПВП $< 1,30$ ммоль/л	23	$58,97 \pm 7,87^{***, \wedge \wedge}$	21	$29,58 \pm 5,41^{***}$	1	$2,0 \pm 0,89$
Общий холестерин	23	$7,2 \pm 0,12^{*, \wedge}$	21	$6,15 \pm 0,22^{*, \wedge}$	32	$5,5 \pm 0,21$
ЛПОНП, ммоль/л	23	$11,3 \pm 1,33^{\wedge}$	21	$8,1 \pm 0,94^{\wedge}$	0	0
Артериальная гипертензия (сАД ≥ 130 или АД ≥ 85 мм рт. ст.)	22	$56,41 \pm 7,94^{***, \wedge \wedge}$	15	$21,12 \pm 4,82^{***}$	0	0,0
Глюкоза крови $\geq 5,6$ ммоль/л	11	$28,2 \pm 7,2^{***, \wedge \wedge}$	4	$5,63 \pm 2,73^{**}$	0	0,0

Примечания:

* – достоверные различия с группой сравнения (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);

$\wedge$ – достоверные различия между АО II, III и АО I степени ($\wedge$ – $p < 0,05$; $\wedge \wedge$ – $p < 0,01$;

$\wedge \wedge \wedge$ – $p < 0,001$).

По содержанию холестерина и триглицеридов в плазме можно судить о природе липопротеиновых частиц, уровень которых повышен в этом случае. Изолированное повышение уровня триглицеридов в плазме указывает на увеличение концентрации хиломикронных или ЛПОНП. С другой стороны, изолированное повышение уровня холестерина почти всегда свидетельствует об увеличении концентрации ЛПНП.

При анализе функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы у женщин I группы с МС при олигоменореи выявлены значительные нарушения. Так, секреция тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ($СТ_4$) у них была значительно ниже, чем у женщин II и III группы с АО ($p < 0,001$) при аменореи и лиц группы сравнения ($p < 0,001$). У больных I группы (МС) выявлена взаимосвязь между содержанием ТТГ и E_2 ($r = +0,36$; $p < 0,05$), $СТ_4$ и E_2 ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Уровень T_3 в плазме крови у пациенток с МС и АО был также статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$), а его содержание зависело от концентрации E_2 ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Снижение синтеза тиреоидных гормонов у женщин с МС и АО при олиго- и аменореи, относительно лиц группы сравнения, свидетельствует о неадекватности тиреоидного обеспечения данной категории больных.

При анализе функциональной активности гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с МС и АО установлено статистически значимое, относительно группы сравнения, повышение средних значений ПРЛ ($p < 0,001$), содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ($p < 0,001$) и уровня ЛГ ($p < 0,001$). У пациенток с МС и АО выявлена корреляционная зависимость концентрации ЛГ и уровня ФСГ (при МС $r = +0,49$; $p < 0,01$, а при АО $r = +0,30$; $p < 0,05$). Согласно нашим данным, содержание эстрадиола (E_2) и прогестерона в плазме крови женщин с МС и АО было ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Уровень тестостерона у пациенток с МС и АО при олиго- и аменореи был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). У больных МС установлена зависимость уровня E_2 и содержания тестостерона ($r = +0,37$; $p < 0,05$). У пациенток с МС и АО статистически значимо относительно группы сравнения повышалось и содержание кортизола ($p < 0,001$). При МС содержание кортизола коррелировало с уровнем ПРЛ ($r = +0,29$; $p < 0,05$), при АО – с концентрацией ФСГ ($r = +0,30$; $p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что у больных МС в сравнении с пациентками с АО ста-

тистически значимо снижалось содержание прогестерона ($p < 0,001$) и увеличивался уровень ЛГ ($p < 0,01$).

При анализе индивидуальных показателей нарушения выявляли достоверно чаще у пациенток с МС при олигоменореи, чем у женщин с АО при аменореи. Установлено, что функциональная гиперпролактинемия (уровень ПРЛ > 500 мМЕ/л) имела место у каждой 2-й больной МС ($50,0 \pm 6,68\%$) и у каждой 4-й пациентки с АО ($22,22 \pm 5,65\%$), а различия явились статистически значимыми ($p < 0,01$).

Исследуя показатели функциональной активности репродуктивной системы по уровню E_2 и прогестерона, нередко выявляли гормональную недостаточность функции яичников. Так, нормогонадотропная недостаточность выявлена у $25,0 \pm 5,78\%$ пациенток с МС и у $9,25 \pm 3,94\%$ женщин с АО ($p < 0,01$), гипергонадотропная – у $28,57 \pm 6,03\%$ и $12,96 \pm 4,57\%$ женщин соответственно ($p < 0,01$).

Важно отметить, что у каждой 3-й пациентки с МС при олигоменореи ($32,14 \pm 6,24\%$) и лишь у $14,81 \pm 4,83\%$ женщин с АО повышался индекс соотношения ЛГ/ФСГ > 2 , что может свидетельствовать о наличии синдрома ПКЯ (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2008). При ультразвуковом исследовании диагноз подтвердился у $28,57 \pm 6,03\%$ женщин с МС и у $12,96 \pm 4,57\%$ – с АО. Гиперандрогения обнаружена у $17,85 \pm 5,11\%$ пациенток с МС и у $9,25 \pm 3,94\%$ – с АО ($p < 0,05$).

У пациенток с МС функциональная активность гипоталамо-гипофизарной системы снижена, что способствует развитию нарушений менструального цикла.

Вывод

Таким образом, МС был выявлен у всех 39 пациенток с АО средней и максимальной (критической) степени тяжести (в 100% случаев) и у каждой 4-й женщины – с АО легкой степени тяжести, что составило 23,94%. Легкая степень тяжести МС характеризовалась незначительными изменениями таких показателей, как ЛПНП, триглицериды, ХС-ЛПВП, общий холестерин, ЛПОНП. При средней и тяжелой степени тяжести данные показатели увеличивались до $20,51 \pm 6,46$; $25,64 \pm 6,99$; $58,97 \pm 7,87$; $7,2 \pm 0,12$; $11,3 \pm 1,33$ и $56,41 \pm 7,94$ ммоль/л соответственно. У каждой 4-й пациентки с МС выявлена гормональная недостаточность функции яичников, в частности, в 2,2 раза чаще, чем у женщин с АО формируется гипергонадотропная недостаточность и в 2 – гиперандрогения, что свидетельствует о более ранней инволюции функции яичников.

При изучении функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы у женщин I группы (легкая степень) с МС при олигоменореи выявлены значительные нарушения: секреция ТТГ и СТ₄ у них была значительно ниже, чем у женщин II (средняя степень) и III группы (критическая степень) ($p < 0,001$) при аменореи и лиц группы сравнения ($p < 0,001$).

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках ГК 16.512.11.2226 от 12.07.2011 г.

Список литературы

1. Белых О.А. Репродуктивная система и гормоны // Вестник ДВО РАН. – 2005. – № 3. – С. 102–108.
2. Макария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Е.Б. Патогенетические основы применения комплексных витаминно-минеральных препаратов у беременных с метаболическим синдромом // Врач. – 2008. – №1. – С. 27–30.
3. Серов В.Н., Кан Н.И., Ивандеева О.И. Репродуктивные потери женщин с метаболическим синдромом // Международный конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». – М., 2005. – С. 164.
4. Соколов Е.И., Миронова Е.К., Зыкова А.А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2008. – №2. – С. 52–56.
5. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. – СПб., 2002. – 576 с.

References

1. Belyh O.A. Reproktivnajasistemaigormony // Vestnik DVO RAN. 2005. no. 3. pp. 102–108.
2. Makarija A.D., Perederjaeva E.B., Pshenichnikova E.B. Patogeneticheskie osnovy primeneniya kompleksnyh vitaminno-mineral'nyh preparatov u beremennyh s metabolicheskimsindromom // Vrach. 2008. no. 1. pp. 27–30.
3. Serov V.N., Kan N.I., Ivandeeva O.I. Reproktivnyepoterizhenwin s metabolicheskimsindromom // Mezhdunarodnyjkongress «Prakticheskajaginekologija: otnovyhvozmozhnostej k novojstrategii». Moskva. 2005. pp. 164.
4. Sokolov E.I., Mironova E.K., Zyкова A.A. Gormonal'naja dezintegracija pri metabolicheskom sindrome // Klinicheskaja medicina. 2008. no. 2. pp. 52–56.
5. Starkova N.T. Rukovodstvo po klinicheskoij endokrinologii / N.T. Starkova. S.-Peterburg. 2002. 576 p.

Рецензенты:

Ильина Л.В., д.б.н., профессор кафедры зоологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Слесарев С.М., д.б.н., профессор кафедры биологии и биоэкологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 25.04.2012.

УДК 615.035.1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Сологуб Т.В.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: mr@nextmail.ru

Представлены противовирусные лекарственные препараты с описанием их механизма действия (противогриппозные химиопрепараты, индукторы интерферона) особенности их воздействия на организм. Охарактеризованы резистентность и лекарственная устойчивость химиопрепаратов. Дана характеристика некоторых иммуномодулирующих средств, корректирующих иммунный дисбаланс, ориентированных для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей, также представлены симптоматические, жаропонижающие и противокашлевые средства с указанием обоснованности их применения. Обсуждается возможность использования антибактериальных препаратов. С целью минимизации синдрома поствирусной астении рекомендуется прием метаболических корректоров, нормализующих тканевое дыхание, увеличивающих синтез АТФ, стабилизирующих функциональную активность митохондрий.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, химиопрепараты, лекарственная резистентность, иммуномодулирующие средства, симптоматические средства, противокашлевые препараты, жаропонижающие средства, поствирусная астения

ANTIVIRAL AGENT FOR TREATMENT OF INFLUENZA AND ARI IN CHILDREN

Romantsov M.G., Melnikova I.Y., Sologub T.V.

GBOU VPO «Northwestern State Medical University Mechnikov», St.-Petersburg, e-mail: mr@nextmail.ru

Antiviral drugs are presented with a description of their mechanism of action (flu chemotherapy, interferon inducers), especially their effects on the body. Characterized by resistance and chemotherapy drug resistance. The characteristic of some stimulating immunity means of correcting immune imbalances, targeted for prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of upper respiratory tract in children, are also presented symptomatic antipyretic and antitussive, indicating the validity of their application. The possible use of antibacterial drugs. In order to minimize asthenia syndrome after viral infection recommended acceptance of metabolic correctors, normalizing tissue respiration, which increase the synthesis of ATP, stabilizing the functional activity of mitochondria.

Keywords: influenza, SARS, chemotherapy, drug resistance, stimulating immunity funds symptomatic agents, antitussive agents, antipyretics, after viral infection asthenia

Противовирусные препараты – вещества, обладающие антивирусной активностью, представлены этиотропными средствами (химиопрепараты – истинные химические соединения различных классов), патогенетическими лекарственными средствами являются препараты неспецифического действия – интерфероны, их индукторы, и частично, иммуномодулирующие препараты [1].

Сегодня интерфероны относятся к цитокинам, обладают антивирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, что позволяет отнести их к факторам врожденного (естественного) иммунитета. Индукторы интерферона можно рассматривать, как самостоятельный класс лекарственных средств, способных «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов [2]. Под термином иммуномодуляторы понимают группу лекарственных средств, которые восстанавливают функцию иммунной системы. Основанием для назначения иммуномодулирующего препарата является клиническая картина заболевания [3].

Химиопрепараты являются средством этиотропной терапии заболеваний дыхательных путей, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). К основным недостаткам антивирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит на нет эффективность терапии. Резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [5].

Ремантадин. Противогриппозный препарат, блокирует места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Элиминация препаратов происходит путем почечной экскреции и биотрансформации в печени. Нежелательные эффекты ремантадина возникают при длительном применении, назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Резистентность препарата обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 30, 34 белка M₂. Альтернативой (орвирем) – новая лекарственная форма ремантадина,

представляет собой полимерный препарат с улучшенными фармакологическими свойствами, малотоксичен и хорошо переносится. Подавление репродукции вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, усиливая химиотерапевтическое действие препарата. Тамифлю (осельтамивир) противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов нейраминидазы. При подавлении нейраминидазы вирус не в состоянии покинуть клетку и погибает. Вирус не способен распространяться в другие клетки организма и инфицировать их. Одним из недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Раннее лечение, когда диагноз еще не установлен, компрометируется побочными эффектами – тошнота (15%); диарея (9,5%), отит (8,7%), боли в животе (4,7%). Более, чем в 1% случаев встречаются пневмонии, бронхиты, синуситы. У 16–18% лиц, получавших препарат, выделены осельтамивир-резистентные штаммы вируса гриппа, устойчивость к тамифлю, среди штаммов H1N1 и H2N2, выявлена соответственно в 58 и 21% случаев, за счет активного сайта R292K и E119G NA. Арбидол. Производное индола. Препарат обладает токсичностью для культуры клеток и белых мышей¹. Препарат активен против вирусов гриппа типа А и В, показано стабилизирующее действие на клеточную мембрану, предотвращающее проникновение вируса в клетку. Арбидол ингибирует слияние липидной оболочки вирусов гриппа с мембранами эпителиальных клеток, препятствуя проникновению вирусов в клетку. Ингавирин – имидазолилэтамид пентандиовой кислоты. Нарушает синтез и созревание полифункционального RNP-белка, препятствуя образованию вируса и его проникновению в ядро клетки. Активен в отношении штаммов вируса гриппа A/H1N1 и H3N2 [2, 4, 5].

Применения этиотропных средств при сезонном подъеме респираторной заболеваемости недостаточно [6]. Максимальный клинический эффект при лечении и гриппа, и других ОРВИ негриппозной этиологии может быть получен при сочетанном применении химиопрепаратов с препаратами неспецифического действия либо использованием только препаратов патогенетической направленности – интерферонов, их индукторов и иммуномодуляторов, обладающих противовирусной активностью.

Вопрос о назначении антибиотиков при респираторных инфекциях и гриппе остается спорным. Известно, что антибиотики показаны и эффективны только при бактериальных инфекциях. При неосложненных

формах респираторных инфекций антибиотики не назначают, поскольку они повышают риск возникновения побочных эффектов и способствуют распространению лекарственной устойчивости, а вот местная антибактериальная терапия способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ без риска развития бактериальной устойчивости и системных побочных эффектов. Местное назначение антибактериальных препаратов показано лицам с хроническими заболеваниями (синуситы, риниты, отиты). Системная антибактериальная терапия показана только при наличии бактериальных осложнений с развитием определенной симптоматики. Респираторные заболевания опасны своими осложнениями, поэтому настороженность врачей при лечении больных гриппом чрезвычайно важна [10].

Интерфероны и их индукторы являются значимой составляющей в комплексной терапии различных ОРВИ и гриппа. Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов. Амиксин (лавомакс) – низкомолекулярный индуктор интерферона, относится к классу флуоренонов. Обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, ингибирует трансляцию вирус-специфических белков в инфицированных клетках, вследствие чего подавляется репликация вируса. На фармацевтическом рынке России появился кагоцел, полимер на основе целлюлозы, получаемый из растительного сырья (хлопчатник) и полифенолов путем химического синтеза (0,36 мг активного вещества). Клиническая эффективность препарата проявляется в минимизации лихорадочного синдрома, синдрома интоксикации, катаральных синдромов [11].

Наиболее перспективным безопасным является циклоферон (меглумина акридо-нацетат, метилглюкамин акридо-нацетат). Достоинством циклоферона является его полифункциональность – сочетание широкого спектра фармакологических эффектов. Продукция интерферонов под воздействием циклоферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон, индуцируется целый каскад сигналов, задействующих «циткиновую сеть» организма. Активация ИФН-γ, ИЛ-2 и ФНО-α ведет к стимуляции функции Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию Th1 иммунного ответа по клеточному типу, обеспечивая противовирусную защиту. Отмечена нормализация

¹ Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №3–4. – С. 14.

показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А (при комбинированном применении циклоферона и биовестин-лакто), показано увеличение числа детей, не болевших ОРВИ в течение 3–6 месяцев после приема препаратов, обеспечив снижение повторных ОРВИ и осложнений, установлено снижение кратности (в 2,2 раза) и длительности острых эпизодов (на 2,7 дня) ОРВИ, уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева [11, 12,] снижение частоты ОРВИ в 4,1 раза и уменьшение длительности обострения ОРЗ в 1,7 раз, а также частоты развития аллергии в 4,6 раза [13]. Показано снижение заболеваемости ОРВИ и гриппом (в 2,4–4,4 раза) в организованных коллективах, как у детей, так и у подростков. При проведении курса циклоферона наблюдается смена структуры ОРВИ среди заболевших, увеличиваются легкие (в 4,3 и более раза), уменьшаются тяжелые и осложненные формы заболеваний. Отмечено снижение в 1,4 раза обострений бронхиальной астмы и в 1,9 раз частоты ОРВИ у детей, больных бронхиальной астмой [9, 12]. Е.И. Кондратьева [7] отмечала, что с применением циклоферона для профилактики ОРЗ и гриппа снижение интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Препарат, обладая цитопротективным действием на слизистую оболочку полости носа, снижает степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима, увеличивает уровень s-IgA в слюне. При этом защитное действие препарата сохраняется в течение 6 месяцев. Н.В. Минаевой [8] изучены особенности аллергопатологии у детей с синдромом нарушения противоинойфекционной защиты и разработана схема лечебно-реабилитационных мероприятий. Применение циклоферона в комплексе с ацикловиром у детей с аллергической патологией и синдромом нарушения противоинойфекционной защиты снижает в 1,7 раза уровень острой заболеваемости, уменьшает в 1,9–2,6 раза рецидивирование хронической герпесвирусной инфекции, долю детей с ЛОР-патологией, нормализуя показатели иммунитета.

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение общей заболеваемости среди детей, наблюдается рост числа осложненных форм гриппа и ОРВИ. У детей раннего возраста нарушения иммунного реагирования обусловлены инфицированием вирусами простого герпеса (1 и 2 типы), цитомегаловирусом. Циклоферон обеспечивает гладкое течение пост-

инфекционного периода, предотвращает развитие осложненных форм инфекции, способствуя сокращению периода интоксикации и лихорадки. При развитии у детей бронхолегочных осложнений эффективно применение циклоферона в комбинации с ликолипидом, сокращая продолжительность катарального синдрома [11–12].

В период повышенного подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1(sw)/09/04 циклоферон, при своевременно начатом лечении, обеспечивал минимизацию синдрома интоксикации, ликвидацию катарального синдрома. Снижение температурной реакции отмечено на 2-е сутки, а ее нормализация наступала к 4-м суткам приема препарата, без использования антибактериальных средств [6].

Из иммуномодулирующих препаратов, обладающих интерферониндуцирующей активностью, остановимся на иммунофане, бронхомунале, рибомуниле, ИРС-19 и иммунориксе (пидотимод). Мишенью для препаратов являются фагоцитарные клетки. Препараты повышают функциональную активность фагоцитов, активируют фагоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, а иммунорикс, усиливает активность естественных (натуральных) киллеров [3, 11]. Препараты рекомендуются как средства комплексной профилактики гриппа и ОРВИ для коррекции иммунного дисбаланса, для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

Из средств местного применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательного тракта О.В. Зайцевой [14] рекомендуется терафлю лар, обладающий широким спектром антимикробного действия, противовирусной активностью, обезболивающим эффектом. Терафлю иммуно рекомендуется применять для профилактики простудных заболеваний, а терафлю экстра можно рекомендовать как симптоматическое средство, устраняющее основные симптомы простуды. Из жаропонижающих препаратов рекомендуется детям парацетамол и ибупрофен. Сосудосуживающие капли, спреи уменьшают секрецию слизистой оболочки носа (оксиметазолин, дланос, галазолин, виброцил и другие) [11].

Стрепсилс относится к группе антисептических средств, выпускается в виде таблеток для рассасывания, спрея для местного применения. Препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, обладает противогрибковым действием. Оказывает местно анестезирующее и противоотечное действие, рекомендуется при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. Препарат показан взрослым и детям старше 12 лет, прием таблеток каждые

2–3 часа (рассасывать по 1 таблетке), максимальная суточная доза 8 таблеток, или применять в виде спрея.

Необходимость применения противокашлевых средств (препаратов, подавляющих кашель и мукоактивных средств) устанавливается изучением патогенеза заболевания, вызвавшего кашель у больного, оценкой его продуктивности, давности, интенсивности, а также оценкой характера бронхиального секрета, наличия или отсутствия бронхоспазма [15]. Терапевтический эффект достигается путем снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра (синекод, гелицидин, и другие).

Астенический синдром – частый признак, который наблюдает врач в своей повседневной практике, проявляется в слабости, утомляемости, головной боли, раздражительности, часто сопровождается грипп и респираторные инфекции. Его длительность от 5–7 дней до 2–5 недель. С целью минимизации симптомов проявления поствирусной астении в периоде ранней реконвалесценции после перенесенного гриппа и ОРВИ рекомендуется применение таблетированной формы цитофлавина. Активным компонентом является янтарная кислота – энергообеспечивающий интермедиат цикла Кребса, мощность системы энергопродукции превышает все другие системы энергообразования организма. Препарат нормализует тканевое дыхание, увеличивает синтез АТФ, стабилизирует функциональную активность митохондрий. Рекомендован для взрослых пациентов [16].

Таким образом, список медикаментозных средств достаточен для лечения гриппа и ОРВИ, препараты занимают достойное место, обеспечивая улучшение качества оказания медицинской помощи населению.

Список литературы

1. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – 243 с.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 211–219.
3. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: учебное пособие УМО-639-2004 / под ред. М.Г. Романцова. – М., 2005. – 74 с.
4. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малий В.П. Грипп: современные подходы к терапии: пособие для врачей. – М., 2007. – 48 с.
5. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев, Ф.И. Ершов, А.Т. Быков, В.И. Покровский. – СПб.-М.-Сочи, 2010. – 97 с.
6. Голофеевский С.В., Романцов М.Г. Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №3–4. – С. 14–19.
7. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.В., Голикова Е.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 76–80.
8. Минаева Н.В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты: автореф. дис. ... д.м.н. – Пермь, 2006.

9. Рамазанова З.К. Состояние иммунной системы, интерферонез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания: автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2007.

10. Романцов М.Г. Респираторные заболевания у детей: этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. – М., 2003. – 137 с.

11. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. – СПб., 2009. – 119 с.

12. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

13. Сарвилина И.В. Оценка эффективности применения циклоферона на основе протеомного профиля плазмы крови // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №1. – С. 30–35.

14. Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний // РМЖ: болезни дыхательных путей. – 2011. – №23. – С. 1458–1461.

15. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // РМЖ: болезни дыхательных путей. – 2011. – №23. – С. 1450–1457.

16. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Современный взгляд на лечение гриппа и ОРВИ // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №11. – С. 14–17.

References

1. Ershov F.I., Romancov M.G. Antivirusnye sredstva v pediatrii. Moskva. 2005. 243 p.
2. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). Moskva. 2005. P. 211–219.
3. Immunomodulatory s protivovirusnoy aktivnost'yu. Uchebnoe posobie UMO-639-2004 / Pod red. M.G. Romancova. Moskva. 2005. 74 p.
4. Sologub T.V., Ledvanov M.Ju., Malyij V.P. Gripp: sovremennye podkhody k terapii / Posobie dlja vrachej. Moskva. 2007. 48 p.
5. Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovskij V.I. Pandemija grippa 2009/2010: protivovirusnaja terapija i taktika lechenija. Sankt-Peterburg-Moskva-Sochi. 2010. 97p.
6. Golofeevskij S.V., Romancov M.G. Antibiotiki i khimioterapija. 2009. no. 3–4. pp.14–19.
7. Kondrat'eva E.I., Shemjakina T.V., Golikova E.V. Nespetsificheskaja profilaktika ostrykh respiratornykh zabolevanij u detej s bronkhial'noj astmoj // Pediatrija. 2007. no. 2. pp.76–80.
8. Minaeva N.V. Osobennosti allergicheskoy patologii u detej s sindromom narushenija protivoinfekcionnoj zashhity // Avtoref. diss. ...d.m.n. Perm'. 2006.
9. Ramazanova Z.K. Sostojanie immunnnoj sistemy, interferonenez i produkcija citokinov u chasto bolejuushih detej i detej s bronkhial'noj astmoj v raznye periody zabolevanija // Avtoref. diss. ...k.m.n. Moskva. 2007.
10. Romancov M.G. Respiratornye zabolevanija u detej: ehtiopatlgenez, klinika, farmakoterapija. Moskva. 2003. 137 p.
11. Romancov M.G., Gorjacheva L.G., Kovalenko A.L. Protivovirusnye i immunotropnye preparaty v detskoj praktike. Sankt-Peterburg. 2009. 119 p.
12. Romancov M.G., Ershov F.I. Chasto bolejuushie deti. Sovremennaja farmakoterapija. Izdatel'skaja gruppa «GEHOTAR-Media, Moskva. 2009. 352p.
13. Sarvilina I.V. Ocenka ehffektivnosti primenenija cikloferona na osnove proteomnogo profilja plazmy krovi // Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im.I.I.Mechnikova. 2007. no. 1. pp. 30–35.
14. Zajiceva O.V. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lechenija ostrykh respiratornykh zabolevanij // RMZh:bolezni dykhatel'nykh putej. 2011. no. 23. pp. 1458–1461.
15. Okovityj S.V., Anisimova N.A. Farmakologicheskie podkhody k protivokashlevoj terapii // RMZh:bolezni dykhatel'nykh putej. 2011. 23. p. 1450–1457.
16. Romancov M.G., Ershov F.I. Sovremennij vzgljad na lechenie grippa i ORVI //Spravochnik poliklinicheskogo vracha.2007. no. 11. pp. 14–17.

Рецензент –

Григорян С.С., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории индукторов интерферона ФГУН «НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 26.04.2012.

УДК 616.1/9:612.8

ЦИТОХИМИЯ АПОПТОЗА В ОЧАГЕ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Сайко Ю.В., Маркина Л.Д.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Владивосток, e-mail: juliad77@mail.ru

В работе изучена динамика активности окислительных ферментов в очаге гипервозбудимости при каинатном киндлинге у крыс. Каинат оказывает проконвульсантное действие и одновременно при экзогенном подведении выступает как нейродеструктивный фактор, который потенцирует возникновение феномена цитотоксичности. Поражение мембраны митохондрий и, как следствие, нарушение процессов окислительно-фосфорилирования являются ключевыми моментами клеточной гибели при запуске каспазного каскада. Наши исследования показали, что апоптотический демонтаж нейронов в очаге эпилептиформной активности сочетается с изменением активности окислительных ферментов. Каинатный киндлинг ведет к неуклонному снижению активности окислительных ферментов дыхательной цепи – сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, которое максимально выражено на 7-е сутки эксперимента и по времени совпадает с появлением наибольшего количества TUNEL-положительных элементов II-III слоев височной коры. Активность данных ферментов является отражением состояния энергетической функции нейронов при эпилептическом статусе.

Ключевые слова: апоптоз, окислительные ферменты, киндлинг

CYTOCHEMISTRY OF THE APOPTOSIS IN THE HYPEREXCITABILITY CENTER AT THE EXPERIMENTAL EPILEPSY

Sayko Y.V., Markina L.D.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: juliad77@mail.ru

In this paper we studied the dynamics of the activity of oxidative enzymes in the focus of hyperexcitability in the kainic kindling in rats. Kainate has proconvulsant action and simultaneously with exogenous summarizing acts as a neurodestructive factor that potentiates the emergence of the phenomenon of cytotoxicity. The defeat of the mitochondrial membrane and, consequently, impaired oxidative phosphorylation are key cell death when starting caspase cascade. Our studies have shown that removal of apoptotic neurons in the focus of epileptiform activity is combined with a change in activity of oxidative enzymes. Kainate kindling leads to a steady decrease in the activity of the oxidative respiratory chain enzymes – succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase, which is most pronounced on the 7th day of the experiment and the time coincides with the appearance of the greatest number of TUNEL-positive elements of the II-III layers of the temporal cortex. The activity of these enzymes is a reflection of the energy function of neurons in status epilepticus.

Keywords: apoptosis, oxidising enzymes, kindling

Сигнальные пути апоптоза, так или иначе, ведут к поражению митохондриальной мембраны и нарушению процессов окислительно-восстановительных реакций в дыхательной цепи, которую составляют более 70 энзимов, коферментов и активных факторов [1, 3, 5, 10].

Важнейшими звеньями окислительной системы являются сукцинатдегидрогеназа и цитохромоксидаза, расположенные соответственно в начале и в конце дыхательной цепи [7, 8, 14]. Эти два фермента, как показывают спектрометрические исследования, находятся в эквимолекулярных взаимоотношениях и организованы в кристах митохондрии комплексными ансамблями с правильными промежутками. По активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы можно судить об уровне энергетических функций клетки, состоянии цикла Кребса и редокс-процессах в нейроне. Падение активности окислительных ферментов при феномене гипервозбудимости коррелирует с состоянием митохондрий в апоптотических клетках [9, 12, 13, 15]. Стадия конден-

сации и маргинации ядерного хроматина характеризуется наличием в клетке митохондрий округлой и/или овальной формы с хорошо выраженными кристами, однако по мере углубления процесса умирания и вакуолизации цитоплазмы (блеббинг) количество крист в митохондриях резко уменьшается [2, 4, 6, 11].

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работы состояла в комплексном исследовании состояния нейронов височной коры крыс в условиях эпилептической гипервозбудимости и окислительного стресса. Для этого нейроны идентифицировали в соответствии с их морфологическим типом, медиаторной и нейрохимической специализацией. Определяли изменения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, а затем исследовали апоптотический индекс корковых нейронов в фокусах эпилептического повреждения. Основной раздел работы составили исследования, выполненные на материале 35 нелинейных крыс-самцов массой 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Формирование локальных очагов перевозбуждения корковых нейронов вызывали путем введения раствора каиновой кислоты – селективного агониста

одноименных глутаматных рецепторов. Каинат оказывает проконвульсантное действие и одновременно при экзогенном подведении выступает как нейродеструктивный фактор, который потенцирует возникновение феномена цитотоксичности. Избирательное действие каината на глутаматные рецепторы реализуется в формировании стойких очагов эпилептиформной активности, которые на поведенческом уровне проявляются в виде судорог, агрессии, адипсии и афагии.

Каиновую кислоту (Sigma) вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг каждый час до наступления эпилептического статуса. Через 1,5 часа судорожного синдрома, соответствующего статусу, крысам вводили диазепам в дозе 4 мг/кг. Животных умерщвляли через 2,5 часа, на 1, 3, 5, 7 и 21 сутки посредством передозировки эфирного наркоза.

Височная (слуховая) область новой коры у крыс соответствует координатам в положении брега от -5,3 до -6,3 мм. Срезы изготавливали в поперечной и сагиттальной плоскостях, принимая во внимание различную ориентацию исследуемых клеток в трехмерном пространстве коры. Морфологические изменения нейронов в очагах эпилептического повреждения изучали с помощью метода Гольджи и Кахала. Для уточнения топологии и соматодендритной морфологии клеток часть срезов височной коры докрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля, гематоксилином-эозином, железным гематоксилином и по методу Романовского-Гимза. Активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы определялась по методу Нахласа. Присутствие ферментов в нейронах при использовании в качестве акцепторов водорода нитро-СТ устанавливается по наличию гранул диформаза интенсивно синего цвета, которые обнаруживаются в цитоплазме и отсутствуют в ядре.

Результаты исследования и их обсуждение

Сукцинатдегидрогеназа представляет собой флавопротеид и катализирует дегидрирование янтарной кислоты в фумаровую [15]. Сукцинатдегидрогеназа локализована на внутренней поверхности внутренней митохондриальной мембраны, где она передает восстановительные эквиваленты дыхательной цепи на уровне убихинона. Заметные изменения активности фермента наблюдаются спустя трое суток от начала эксперимента.

К этому времени отмечается уменьшение величины цитоплазматических гранул и снижение интенсивности их окраски, что особенно заметно в клетках с эктопированным ядром. В таких элементах интенсивно синие гранулы лежат кольцом вокруг прозрачного ядра. Максимальное угнетение активности фермента нами отмечено на 7-е сутки от начала каинат-индуцированного эпилептического статуса (табл. 1). В этот период цитоплазма нейронов выглядит в значительной степени обесцвеченной, так как содержит минимальное количество мелких гранул голубого или лилового цвета.

Таблица 1

Активность сукцинатдегидрогеназы в эпилептическом очаге головного мозга крысы при каинатном киндлинге (в ЕОП)

Этапы эксперимента	Контроль	Каинат
1-е сутки	3,9 ± 0,30	3,8 ± 0,2
3-и сутки	---	3,0 ± 0,3
5-е сутки	---	1,1 ± 0,02*
7-е сутки	---	0,4 ± 0,08*

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Цитохромоксидаза – гемопроtein, который служит конечным компонентом цепи дыхательных переносчиков, локализованных в митохондриях, и катализирует реакцию, в результате которой электроны, высвобождающиеся из молекул субстрата при окислении их дегидрогеназами, переносятся на конечный акцептор – кислород [6, 11].

Иногда цитохромоксидазу называют цитохромом a_3 . Первоначально полагали, что цитохром a и цитохром a_3 – это автономные гемопроteины. В дальнейшем было показано, что эти два цитохрома входят в состав комплекса, который получил название цитохром aa_3 . Он содержит две молекулы гема, в каждой из которых атом железа может переходить из состояния Fe^{2+} в состояние Fe^{3+} и обратно в ходе окисления и восстановления, а также два атома Cu, каждый из которых взаимодействует с одним из гемов.

Изменение активности цитохромоксидазы во многом сходны с изменениями сукцинатдегидрогеназы. На третьи сутки от начала каинатного киндлинга активность цитохромоксидазы снижалась как в мелких, так и крупных нейронах. В цитоплазме уменьшалось количество гранул. В части нейронов ядро занимало краевое положение. На 5-е сутки от начала эксперимента угнетение функций фермента становится более заметным. Цитоплазма поврежденных нейронов содержит мелкие бледно-голубые и фиолетовые гранулы диформаза (табл. 2).

Таблица 2

Активность цитохромоксидазы в эпилептическом очаге головного мозга крысы при каинатном киндлинге (в ЕОП)

Этапы эксперимента	Контроль	Каинат
1-е сутки	3,55 ± 0,50	3,44 ± 0,2
3-и сутки	---	2,9 ± 0,5
5-е сутки	---	1,6 ± 0,32*
7-е сутки	---	0,5 ± 0,12*

Наши исследования показали, что апоптотический демонтаж нейронов в очаге эпилептиформной активности сочетается с изменением активности окислительных ферментов. Гиперфункция нейроцитов эпилептического очага, направленная на восстановление утраченных связей и реактивный коллатеральный рост, ведет к неспецифическим клеточным реакциям. По мере прогрессирования эпилептогенеза при продолжающемся статусе судорожных припадков активность оксиредуктаз постоянно снижается, что указывает на альтерацию жизненно важных функций нейрона и по времени совпадает с появлением наибольшего количества TUNEL-позитивных элементов II–III слоев височной коры [6, 8, 9]. Снижение активности окислительных ферментов дыхательной цепи при синдроме гипервозбудимости максимально выражено на 7-е сутки эксперимента.

Заключение

Терминальный цитохром aa_3 (цитохромоксидаза) осуществляет конечную стадию процесса – перенос восстановительных эквивалентов на молекулярный кислород. Цитохромоксидаза имеет очень высокое сродство к кислороду, что позволяет дыхательной цепи функционировать с максимальной скоростью до тех пор, пока в ткани практически не будет исчерпан весь O_2 . При эпилептическом статусе эффективность работы митохондрий может регулироваться несколькими лимитирующими факторами: доступностью АДФ и субстратов, возможностями самой дыхательной цепи при насыщающих количествах всех субстратов и компонентов и доступностью кислорода. В условиях гипоксии и окислительного стресса при эпилептической эксайтотоксичности неизбежно страдает каждое из этих звеньев, что отражается на активности митохондриальных оксидаз. Кроме того, избыточная наработка свободных радикалов ведет к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образование и накопление диеновых конъюгатов увеличивает полярность гидрофобных углеводородных хвостов жирных кислот, которые образуют липидный бислой мембраны, и ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению активности мембрано-связанных ферментов и ионного транспорта. Интенсификация ПОЛ способствует полному разрушению ненасыщенных липидов мембран, нарушениям структуры и функции белков, нуклеиновых кислот и в конечном итоге – гибели клеток.

Список литературы

1. Дудина Ю.В. Клеточные и нейрохимические механизмы коркового эпилептогенеза // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 11–17.
2. Дудина Ю.В. Иммунологические проблемы эпилептического мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 116–118.
3. Дудина Ю.В., Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Состояние ГАМК-ергических интернейронов височной коры при экспериментальной эпилепсии // Журнал Неврологии и психиатрии им. Корсакова, Эпилепсия, приложение к журналу. – 2006. – № 1. – С. 83–88.
4. Дудина Ю.В., Калинин С.Г., Охотин В.Е. Локализация NO-синтазы в височной коре крыс линии Крушинского-Молодкиной и участие NO в механизмах эпилептогенеза // Сознание и наука: взгляд в будущее: сб.: Международный симпозиум. – Владивосток. – 2000. – С. 346–354.
5. Мотавкин П.А., Дудина Ю.В. Морфологические и биохимические аспекты апоптоза при височной эпилепсии у человека и животных // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 8–12.
6. Сайко Ю.В. Типология корковых нейронов и их значение в организации процессов торможения и возбуждения при височной эпилепсии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 45–53.
7. Dudina Yu.V. Effect of Kainate-Induced Experimental Epilepsy on NADPH-Diaphorase and Calcium-Binding Proteins in Rat Hippocampal Neurons // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 139, № 3. – P. 309–312.
8. Dudina Yu.V. Histoensymology of cytotoxic and neuroprotective mechanisms in the human temporal cortex at status epilepticus // Neuroscience for medicine and psychology. Second International Interdisciplinary Congress. Sudak, Crimea, Ukraine, June 10–21. – 2006. – P. 85–86.
9. Dudina Yu.V. Immune status of the brain with epilepsy // Neuroscience for medicine and psychology. Second International Interdisciplinary Congress. Sudak, Crimea, Ukraine, June. – 2010. – P. 116–117.
10. Henshall D.C. Apoptosis signaling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. – P. 421–423.
11. Kalinichenko S.G., Dudina Y.V., Dyuzen, I.V., Motavkin P.A. Induction of NO synthase and glial acidic fibrillary protein in astrocytes in the temporal cortex of the rat with audiogenic epileptiform reactions // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2005. – Vol. 35, №. 6. – P. 629–634.
12. Morris E.B 3rd, Parisi J.E., Buchhalter J.R. Histopathologic findings of malformations of cortical development in an epilepsy surgery cohort // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2006. – Vol. 130. – P. 1163–1168.
13. Sadleir L.G., Farrell K., Smith S., et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – P. 413–418.
14. Tejada S., Sureda A., Roca C., Gamundi A., Esteban S. Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine // Brain Res. – 2007. – Vol. 71. – P. 372–375.
15. Vulliemoz S., Dahoun S., Seeck M. Bilateral temporal lobe epilepsy in a patient with Turner syndrome mosaicism // Seizure. – 2007. – Vol. 16. – P. 261–265.

References

1. Dudina Ju. V. Kletochnye i nejrohicheskie mehanizmy korkovogo jepileptogeneza // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2005. no. 4. pp. 11–17.

2. Dudina Ju.V. Immunologicheskie problemy jepilepticheskogo mozga // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2007. no. 4. pp. 116–118.
3. Dudina Ju.V., Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. Sos-tojanie GAMK-ergicheskikh internejronov visochnoj kory pri jeksperimental'noj jepilepsii // Zhurnal Nevrologii i psihiatrii im. Korsakova, Jepilepsija, prilozhenie k zhurnalu. 2006. no. 1. pp. 83–88.
4. Dudina Ju.V., Kalinichenko S.G., Ohotin V.E. Loka-lizacija NO-sintazy v visochnoj kore krys linii Krushinskogo-Molodkinoy i uchastie NO v mehanizmah jepileptogeneza // V Sb.: Mezhdunarodnyj simpozium «Soznanie i nauka: vzgljad v buduwee». Vladivostok. 2000. pp. 346–354.
5. Motavkin P.A., Dudina Ju.V. Morfologicheskie i biohim-icheskie aspekty apoptoza pri visochnoj jepilepsii u cheloveka i zhivotnyh // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2010. no. 1. pp. 8–12.
6. Sajko Ju.V. Tipologija korkovyh nejronov i ih znachenie v organizacii processov tormozhenija i vozbuzhdenija pri vi-sochnoj jepilepsii // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2012. no. 2. pp. 45–53.
7. Dudina Yu.V. Effect of Kainate-Induced Experimental Epilepsy on NADPH-Diaphorase and Calcium-Binding Proteins in Rat Hippocampal Neurons // Bulletin of Experimental Biol-ogy and Medicine. 2005. Vol. 139. no. 3. pp. 309–312.
8. Dudina Yu.V. Histoensymology of cytotoxic and neuro-protective mechanisms in the human temporal cortex at status epilepticus // Neuroscience for medicine and psychology. Sec-ond International Interdisciplinary Congress. Sudak, Crimea, Ukraine, June 10–21. 2006. pp. 85–86.
9. Dudina Yu.V. Immune status of the brain with epilepsy // Neuroscience for medicine and psychology. Second Interna-tional Interdisciplinary Congress. Sudak, Crimea, Ukraine, June. 2010. pp. 116–117.
10. Henshall D.C. Apoptosis signaling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy // Biochem. Soc. Trans. 2007. V. 35. pp. 421–423.
11. Kalinichenko S. G., Dudina Yu.V., Dyuzen, I.V., Mo-tavkin P.A. Induction of NO synthase and glial acidic fibrillary protein in astrocytes in the temporal cortex of the rat with au-diogenic epileptiform reactions // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2005. Vol. 35. no. 6. pp. 629–634.
12. Morris E.B 3rd, Parisi J.E, Buchhalter J.R. Histopatho-logic findings of malformations of cortical development in an epilepsy surgery cohort // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130. pp. 1163–1168.
13. Sadleir L.G., Farrell K., Smith S., et al. Electroclini-cal features of absence seizures in childhood absence epilepsy // Neurology. 2006. Vol. 67. pp. 413–418.
14. Tejada S., Sureda A., Roca C., Gamundi A., Esteban S. Antioxidant response and oxidative damage in brain cor-tex after high dose of pilocarpine // Brain Res. 2007. Vol. 71. pp. 372–375.
15. Vulliemoz S., Dahoun S., Seeck M. Bilateral temporal lobe epilepsy in a patient with Turner syndrome mosaicism // Seizure. 2007. Vol. 16. pp. 261–265.

Рецензенты:

Черток В.М., д.м.н., профессор, за-ведующий кафедрой нормальной анато-мии ГБОУ ГВПО «Владивостокский госу-дарственный медицинский университет» Минздравсоцразвития Российской Федера-ции, г. Владивосток;

Матвеева Н.Ю., д.м.н., профессор, заве-дующая кафедрой гистологии ГБОУ ГВПО «Владивостокский государственный меди-цинский университет» Минздравсоцразви-тия Российской Федерации, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012.

УДК 618.514:617.55-007.274+611.671

ОСОБЕННОСТИ ПРОЕКЦИОННО-СИНТОПИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ БРЮШИННОГО ПОКРОВА ЖЕНСКОГО ТАЗА С ВЛАГАЛИЩНЫМ СВОДОМ ПРИ ВАРИАНТНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ МАТКИ

Смелов С.В., Семенов В.В., Шалимов Е.С.

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, e-mail: sv-smel@mail.ru

Для определения анатомических ориентиров при трансвагинальных доступах с использованием анатомических методов исследования проанализированы и сгруппированы проекционные взаимоотношения участков брюшинного покрова малого таза (основания широких связок матки, пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углублений) с влагалищным сводом при различных положениях матки. Установлено, что при ее физиологических положениях взаимоотношения брюшинного покрова характеризовались как симметричные. Атипичные положения органа чаще влекли ассиметричный характер взаимоотношений, выражающийся в значительном разбросе проекционных соотношений с влагалищным сводом участков брюшины – различного рода смещений листов широкой связки матки, результатом которого являлось смещение пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углублений от средней линии влево и вправо. На основе этого выделены проекционные ориентиры – влагалищные сегменты, предпочтительные для трансвагинальных доступов в брюшинный и подбрюшинный этажи женского таза.

Ключевые слова: трансвагинальные доступы, влагалищный свод, брюшинный этаж женского таза

FEATURES OF PROJECTIVELY-SINTOPIC RELATIONS PERITONEAL COVER OF THE FEMALE PELVIS WITH THE VAGINAL FORNIX AT DIFFERENT POSITIONS OF THE UTERUS

Smelov S.V., Semenov V.V., Shalimov E.S.

Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: sv-smel@mail.ru

For determination the anatomical point of reference in transvaginal accesses with using anatomical methods of research are analyzed and grouped projection relationship peritoneal cover parts of the pelvis (the basis of wide ligaments of the uterus, vesico-uterinum and recto-uterinum cavity) with vaginal fornix of the various positions of the uterus. It is established, that at her physiological positions the relationship of peritoneal cover characterized as symmetric. Atypical position of organ often involved the asymmetric nature of the relationship, expressed in a wide variance of the projection of relations with vaginal fornix peritoneum areas – various displacements of sheets of the wide ligament of the uterus, the result of which was displacement vesico-uterinum and recto-uterinum cavity from the Central line to the left and to the right. On the basis of the allocated projection marks – vaginal segments, which are preferable for transvaginal accesses to the peritoneal and subperitoneal levels of the female pelvis.

Keywords: transvaginal accesses, vaginal fornix, peritoneal level of the female pelvis

Исходом воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов, перитонитов является спаечная болезнь. Массивные спайки в малом тазу приводят не только к трубному бесплодию [8, 10] и служат источником хронических тазовых болей, но могут явиться причиной нарушения синтопических соотношений органов и анатомических образований региона [1]. Между тем значительная часть хирургических доступов, используемых в гинекологической практике, основана на трансвагинальных манипуляциях (кульдоцентез, кульдоскопия, кольпотомия). Среди них известны высокотехнологичные способы лечения и диагностики заболеваний женской половой сферы, которые, отвечая принципам миниинвазивности, призваны в щадящем режиме обеспечить адекватный лечебный эффект.

Однако выполнение трансвагинальных доступов может повлечь ятрогенные

ранения органов таза. Так, к осложнениям, сопутствующим доступам через передний свод влагалища, следует отнести ранения мочевого пузыря [9]. Доступы через задний свод сопряжены с опасностью ранения прямой кишки, в особенности при наличии локализованных в прямокишечно-маточном углублении спаечно-воспалительных процессов. В ходе трансвагинальных доступов возможны повреждения заложенных подбрюшинно сосудов, обеспечивающих магистральный кровоток [4]. Удачный исход широкого спектра трансвагинальных доступов, осуществленных в условиях вариантного положения внутренних женских половых органов, зависит от знания проекционных взаимоотношений с влагалищным сводом и брюшинного покрова.

Последнее предопределило цель работы – изучение проекционных взаимоотношений брюшинного покрова (оснований широких связок матки, прямокишечно-ма-

точных складок, прямокишечно-маточного и пузырно-маточного углублений) с влагалищным сводом при нормальном и атипичных положениях матки.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили 56 органокомплексов женского таза, полученных острым путем на вскрытии трупов возраста 23–71 года [6]. По положению матки органокомплексы были разделены на группы: *anteversio-anteflexio* и их сочетания с отклонениями тела (*sinistroversio*) и смещениями матки (*sinistropositio*) влево и подобными отклонениями вправо (*dextroversio dextropositio*), а также *retroversio retroflexio*.

Методы исследования включали.

1. Деление влагалищного свода на сегменты [7], служащие ориентирами при проекции на свод участков брюшинного покрова (рис. 1).

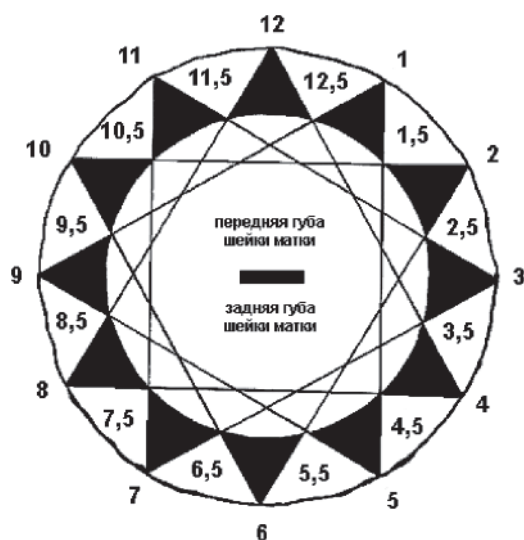


Рис. 1. Схема сегментов влагалищного свода (обозначены цифрами)

2. Трансвагинальное пунктирование параметрия. Выполнялось с целью определения проекционных взаимоотношений участков брюшинного покрова между собой и во взаимоотношении с влагалищным сводом. Для пунктирования использовался набор игл с ограничителями различной конфигурации, длины и диаметра. Пунктирование осуществлялось последовательно по часовой стрелке с 12-го по 11,5 сегмент. Ход иглы соответствовал длиннику шейки матки. При достижении кончиком иглы брюшины игла продвигалась далее, отмечалось место прокола брюшины. Совпадение кончика иглы с передними листками связки принималось за границы пузырно-маточного углубления. Определялись проекционные взаимоотношения латеральных и медиальных (соответствующих латеральным границам прямокишечно-маточного углубления) краев прямокишечно-маточных складок.

Результаты исследования и их обсуждение

При положении матки *anteversio-anteflexio* проекционные взаимоотношения

брюшинного покрова (оснований широких связок матки, пузырно-маточного углубления, прямокишечно-маточных складок и прямокишечно-маточного углубления) с влагалищным сводом чаще характеризовались как симметричные.

Проекция пузырно-маточного углубления, расположенного кпереди от передних листков широких связок, в большинстве случаев соответствовала 10,5–1,5 сегментам (рис. 2). По этой причине их следует рассматривать как проекционные ориентиры для доступов в брюшинный этаж таза в пределах пузырно-маточного углубления.



Рис. 2. Схема проекционных взаимоотношений оснований широких связок матки и прямокишечно-маточных складок с влагалищным сводом при положениях матки *anteversio-anteflexio*:

1, 2 – пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубления; 3, 4 – левая и правая широкие связки матки; 5, 6 – левая и правая прямокишечно-маточные складки

Проекция основания широких связок матки в большинстве случаев не выходила за пределы 2–4 сегментов (левой) и 8–10 сегментов (правой). Но указанные влагалищные сегменты опасны в отношении трансвагинальных доступов по причине расположенных в основании широких связок матки скопления сосудов, окруженных соединительнотканными структурами – кардинальной связкой [2].

Проекция прямокишечно-маточного углубления соответствовала 5,5–6,5 и 5–7 сегментам. Поэтому влагалищные сегменты 5–7 следует рассматривать как оптимальные для доступов в брюшинный этаж таза в зоне прямокишечно-маточного углубления. Проекция прямокишечно-маточных складок ограничивалась 4–5 (левой) и 7–8 сегментами (правой). Но доступы через них опасны вследствие высокой вероятности повреждения сосудов, заложенных в прямокишечно-маточных складках [3].

При наличии спаечно-воспалительных процессов наблюдались незначительные смещения брюшинного покрова – асимметричные взаимоотношения брюшинного покрова с влагищным сводом.

Положения матки *anteversio* с сопутствующими значительными *sinistroversio* и *sinistropositio* сопровождались смещениями брюшинного покрова. Так, передний листок левой широкой связки матки смещался к 1,5 и 1 сегментам, задний не выходил за пределы 4-го сегмента. Правая связ-

ка чаще проецировалась на 8–10 сегменты, в единичных случаях проекция переднего листка доходила до 10,5; заднего – до 7-го сегментов. Как следствие, пузырно-маточное углубление было смещено вправо от средней линии (за счет отклонения левой широкой связки к 1,5 и 1 сегментам). Вправо было смещено и прямокишечно-маточное углубление, чаще за счет смещения медиального края левой прямокишечно-маточной складки к 5,5 и 6 сегментам (рис. 3 а).

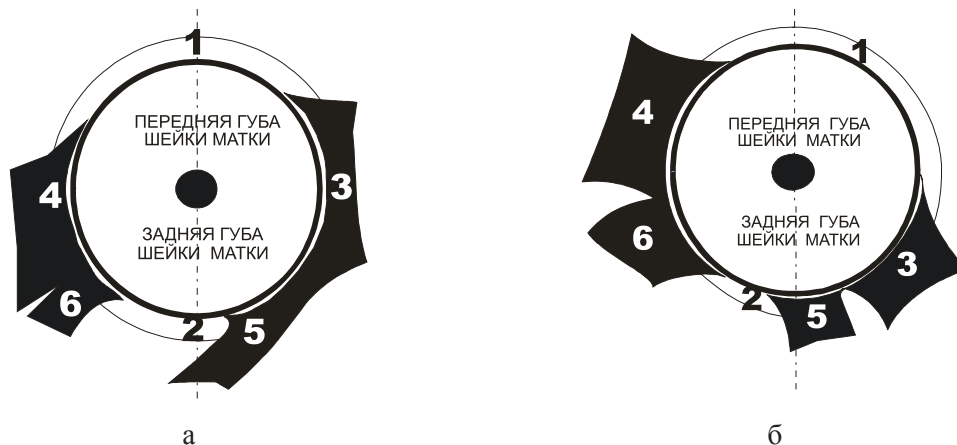


Рис. 3. Схема проекционных взаимоотношений оснований широких связок матки и прямокишечно-маточных складок с влагищным сводом при положениях матки *sinistroversio et sinistropositio* (а) и *rotatio uteri* в направлении часовой стрелки (б):

1, 2 – пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубления; 3, 4 – левая и правая широкие связки матки; 5, 6 – левая и правая прямокишечно-маточные складки

При *anteversio*, сопровождавшихся *rotatio uteri* в направлении часовой стрелки (рис. 3, б) изменения проекционных взаимоотношений брюшинного покрова с влагищным сводом носили выраженный характер. Наблюдалось смещение пузырно-маточного углубления влево, чаще за счет отклонения переднего листка левой связки к 3 и 3,5; а правой – к 10-му сегментам. Подобному положению органа сопутствовало и смещение прямокишечно-маточного углубления вправо, что объясняется значительным отклонением медиальных краев левой и правой складок к 5,5 и 8 сегментам соответственно.

Обобщив проекционные взаимоотношения брюшинного покрова с влагищным сводом, следует заметить, что при положениях матки *sinistroversio*, *sinistropositio* et *rotatio uteri* в направлении часовой стрелки общим являлось смещение прямокишечно-маточного углубления вправо. Данный факт следует учитывать при выполнении транс-влагищных доступов через задний свод влагища, где вмешательства левее 6-часового сегмента опасны повреждением сосу-

дистых элементов, заложенных в прямокишечно-маточной складке.

Хирургическая тактика при доступах через передний свод влагища должна основываться на особенностях проекционных взаимоотношений пузырно-маточного углубления. Оно было противоположным при *sinistroversio*, *sinistropositio* (отклонено вправо) и *rotatio uteri* в направлении часовой стрелки (отклонено влево).

При выраженных *dextroversio*, *dextropositio* наблюдалось смещение пузырно-маточного углубления влево за счет приближения переднего листка правой широкой связки к 10 сегменту (рис. 4, а). Характерным являлось смещение прямокишечно-маточного углубления влево, в том числе по причине насаивания левой прямокишечно-маточной складки на левую широкую связку матки и отклонения медиального края правой по направлению к срединной линии.

Rotatio uteri против часовой стрелки характеризовалось смещением пузырно-маточного углубления вправо из-за отклонения передних листков широкой связки матки: левой к 1,5; правой – 8,5 сегментам

(рис. 4, б). Характерным явилось смещение прямокишечно-маточного углубления влево, к которому приводили отклонения

прямокишечно-маточных складок. Их медиальные края смещались у левых к 4,5–5; у правых – 6,5–6 сегментам.



Рис. 4. Схема проекционных взаимоотношений оснований широких связок матки и прямокишечно-маточных складок с влагалищным сводом при положениях матки *dextroversio et dextropositio* (а) и *rotatio uteri* против часовой стрелки (б):

1, 2 – пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубления; 3, 4 – левая и правая широкие связки матки; 5, 6 – левая и правая прямокишечно-маточные складки

По этой причине трансвагинальные доступы через задний свод влагалища оптимальнее выполнять через сегменты 5,5 и 5, расположенные левее 6-часового сегмента. Доступы через передний влагалищный свод при *dextroversio et dextropositio* следует осуществлять левее 12-го сегмента (12,5–1,5), при *rotatio uteri* против часовой стрелки – правее (сегменты 9–11,5).

Для проекционных соотношений брюшинного покрова при *retroversio-retroflexio* характерна симметричность, при этом было много общего с положениями матки *anteversio-anteflexio*. Отличие проекционных взаимоотношений брюшинного покрова с влагалищным сводом при *retroversio-retroflexio* состояло в тенденции симметричного смещения основания широких связок матки к прямокишечно-маточным складкам, где их проекция составила: левой 2,5–4 и 3–4; правой – 8–9 и 8–9,5 сегменты. Такое смещение влекло и увеличение площади проекции пузырно-маточного углубления, составившего 9,5–2,5 и 10–2 влагалищные сегменты. Эту анатомическую особенность следует расценивать как благоприятный фактор для доступов через передний свод влагалища.

Выводы

1. Брюшинные образования женского таза (основания широких связок матки, прямокишечно-маточные складки) из-за значи-

тельного содержания в них сосудов можно рассматривать как топографо-анатомические ориентиры при выполнении трансвагинальных хирургических доступов.

2. Выполнение трансвагинальных доступов целесообразно соотносить с особенностями проекционных взаимоотношений брюшинного покрова (пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углублений) с влагалищным сводом, которые при положении матки *anteversio-anteflexio* имеют симметричные проекционные взаимоотношения, при значительных смещениях – асимметричные.

Список литературы

1. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – 192 с.
2. Персианинов Л.С. Оперативная гинекология. – М.: Медицина, 1971. – 577 с.
3. Рублев В.С. Структура параметрия и возрастные особенности его элементов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1974. – 20 с.
4. Смелов С.В. Топографо-анатомическое обоснование трансвагинальных пункционных доступов к параметрию в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2002. – 20 с.
5. Смелов С.В. Проекционно-синтопические соотношения сосудистого пучка матки и тазового отдела мочеточников с влагалищным сводом // Столичное здравоохранение: материалы науч.-практ. конф. – Чебоксары, 2004. – С. 87–90.
6. Смелов С.В. Комплексные препараты – анатомический материал для изучения проекционно-синтопических взаимоотношений элементов параметрия с влагалищным сводом // Медицина и здоровье-2004: сб. науч. трудов

Х науч.-практ. конф. в рамках Междунар. выставки. – Пермь. – 2004. – С. 343-344.

7. Смельов С.В., Павлов М.А., Николаева Т.В. Сегменты влагалищного свода – ориентиры для миниинвазивных трансвагинальных доступов к параметрию // Новые оперативные технологии: материалы науч. конф. с международ. участием «». – Томск, 2004. – С. 101–103.

8. Хусаинова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.И. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 76–79.

9. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. Ургентная гинекология. – СПб.: ООО Изд-во «ФОЛИАНТ», 2004. – 384 с.

10. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Савенкова Н.Н. Перитонит: качество жизни пациентов после хирургического лечения // Хирургия. – 2004. – №12. – С. 56–60.

References

1. Zhenchevskij R.A. Spaechnaja bolezni. M.: Medicina, 1989. 192 p.

2. Persianinov L.S. Operativnaja ginekologija. M.: Medicina, 1971. 577 p.

3. Rublev V.S. Struktura parametrij i vozrastnye osobennosti ego jelementov: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Omsk, 1974. 20 p.

4. Smelov S.V. Topografo-anatomicheskoe obosnovanie transvaginal'nyh punkcionnyh dostupov k parametriju v jeksperimente: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Orenburg, 2002. 20 p.

5. Smelov S.V. Proekcionno-sintopicheskie sootnoshenija sosudistogo puchka matki i tazovogo otdela mochetochnikov s vlagaliwnym svodom // Mater. nuch. – prakt. konf. «Stolichnoe zdravoohranenie». Cheboksary. 2004. pp. 87–90.

6. Smelov S.V. Kompleksnye preparaty – anatomicheskij material dlja izuchenija proekcionno-sintopicheskijh vzaimootnoshenij jelementov parametrija s vlagaliwnym svodom // Sb. nauch. trudov H nauch. –prakt. konf. v ramkah Mezhdun. vystavki «Medicina i zdorov'e-2004». Perm'. 2004. pp. 343–344.

7. Smelov S.V., Pavlov M.A., Nikolaeva T.V. Segmenty vlagaliwnogo svoda – orientiry dlja miniinvazivnyh transvagaliwnykh dostupov k parametriju // Mater. nauch. konf. s mezhdun. uchastiem «Novye operativnye tehnologii». Tomsk 2004. pp. 101–103.

8. Husainova V.H., Fedorova T.A., Volkov N.I. Diagnostika, lechenie i profilaktika spaecnogo processa v malom taze u zhenwin s trubno-peritoneal'noj formoj besplodija // Ginekologija. 2003. no. 5. pp. 76–79

9. Cvelev Ju.V., Bezhenar' V.F., Berlev I.V. Urgentnaja ginekologija. SPb.: ООО «Izdatel'stvo FOLIANТ», 2004. 384 p.

10. Shevchenko Ju.L., Vetshev P.S., Savenkova N.N. Peritonit: kachestvo zhizni pacientov posle hirurgicheskogo lechenija // Hirurgija. 2004. no. 12. pp. 56–60.

Рецензенты:

Денисова Т.Г., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». г. Чебоксары;

Герасимова Л.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.

УДК 616.9 – 036.12:616.31 – 002.2] – 07 «312» (045)

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Соболева Л.А., Хламова О.Г., Шульдяков А.А., Рамазанова К.Х.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: Shuldaykov@mail.ru

По данным научных публикаций проведен анализ особенностей развития и течения воспалительных заболеваний полости рта у больных с различными хроническими инфекционными заболеваниями. Констатируется, что по результатам исследований причиной, обуславливающей более частые и пролонгированные обострения стоматологических заболеваний у лиц с инфекционной патологией, является развитие коморбидной патологии на фоне эндогенной интоксикации, дисбаланса в системе липопероксидации, избыточной инфекционной нагрузки в ротовой полости, а также нарушений в иммунной системе с активацией провоспалительных цитокинов и депрессией местного иммунитета. Полученные сведения необходимо учитывать при определении тактики ведения, выбора программы лечения и реабилитации пациентов с пародонтитом на фоне хронических инфекций в зависимости от формы тяжести и неблагоприятного характера течения патологического процесса.

Ключевые слова: пародонтит, ВИЧ-инфекция, гепатит, бруцеллез

THE INFLAMMATORY DISEASES OF MOUTH CAVITY IN PATIENT WITH CHRONIC INFECTIOUS DISEASES – THE MODERN STATE OF PROBLEM

Soboleva L.A., Khlamova O.G., Shuldyakov A.A., Ramazanov K.K.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Shuldaykov@mail.ru

Analysis of peculiarities of development and course of inflammatory diseases of the oral cavity in patients with different chronic infectious diseases has been carried out. The analysis was based on the data of the published scientific publications. Results of the publications prove that the reasons causing more frequent and prolonged aggravation of dental diseases in patients with infectious pathologies are development of comorbid pathology along with endogenous intoxication, imbalance in lipid peroxidation system, excessive infection in the oral cavity. Disturbances in immune system associated with activation of anti-inflammatory cytokines and depression of local immunity also contribute to aggravation of the disease. The results obtained should be taken into consideration in defining the management, choosing the therapeutic regimen and follow-up of patients with periodontal disease who have chronic infections. Severity of periodontal disease and unfavorable course of the pathologic infectious process should be also considered.

Keywords: periodontitis, herpes, HIV, hepatitis, brucellosis

Заболевания пародонта в современной стоматологии составляют одну из важнейших проблем в связи с их широкой распространенностью, комплексным поражением с вовлечением в патологический процесс, помимо собственно тканей пародонта, других органов и систем, а также нарушениями в различных звеньях гомеостаза организма человека [9, 2, 4, 12, 6]. В последние годы все чаще в патологии человека встречаются коморбидные состояния, которые являются одним из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с пародонтитом в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения болезней [9, 13, 1].

Хронические инфекционные заболевания (ХИЗ) обнаруживают в Российской Федерации (РФ) и, в целом, в мире четкую тенденцию роста, что связывается с комплексом медико-социальных, климато-географических и экологических факторов [22]. При этом отмечается увеличение числа как «новых» вирусных инфекций (ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С (ХГС) и др.), так и сохранение/повышение уров-

ня ряда инфекций другого происхождения (хронический бруцеллез (ХБ), туберкулез, хламидийная инфекция и др.).

В настоящее время эндогенная интоксикация, дисбаланс в системе липопероксидации, местное и системное воспаление, нарушения иммунитета, а также дисбиоз различных эпителиев рассматриваются как один из ключевых компонентов в развитии патологического процесса при хронических заболеваниях различного происхождения [21]. Вместе с тем роль данных важнейших патофизиологических синдромов в формировании патологии пародонта у больных с ХИЗ до настоящего времени практически не изучена. Также остается открытым вопрос об особенностях течения пародонтита и качестве жизни (КЖ) у лиц с хронической инфекционной патологией.

К настоящему времени продолжают исследования, посвященные проблеме воспалительных заболеваний в полости рта при хронических вирусно-бактериальных инфекциях. В России в структуре профессиональных заболеваний инфекционной при-

роды на современном этапе первое место занимает бруцеллезная инфекция, которая является одним из наиболее часто встречающихся зоонозов [7]. Социально-экономическая значимость проблемы бруцеллеза определяется частым развитием хронических форм болезни и длительной потерей трудоспособности, а также основным поражаемым контингентом – трудоспособное население в возрасте от 20 до 50 лет, что связано как с профессиональными факторами, так и социальными причинами [7]. Развитие патологического процесса при хроническом бруцеллезе (ХБ) характеризуется полиорганным поражением с вовлечением костно-суставной, нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем, половых желез, а также нарушениями в важнейших звеньях гомеостаза [11, 7]. При анализе особенностей пародонтита легкой/средней степени тяжести у больных хроническим бруцеллезом установлено, что для сочетанной патологии характерны более частые и длительные обострения с меньшим периодом ремиссии в сравнении с группой больных пародонтитом без фонового бруцеллеза [13, 17, 18]. Также доказано, что коморбидная патология – пародонтит и хронический бруцеллез – характеризуется сниженным в сравнении с изолированным течением заболеваний качеством жизни пациентов с дисбалансом психофункциональных показателей и ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования.

В последние годы в РФ и в целом во всем мире хронический гепатит С (ХГС) стал глобальной проблемой здравоохранения [22]. Серьезное беспокойство вызывают клинические последствия ХГС – развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, которые снижают качество жизни больных и существенно ограничивают ее продолжительность [22, 10]. ХГС формируется на фоне значительных нарушений в иммунном статусе, цитокиновой сети, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса и рассматривается многими исследователями как системная инфекция [10]. Изучение особенностей пародонтита у больных с хроническим гепатитом С позволило установить [13, 5], что патология пародонта сопровождается более частыми и длительными обострениями с сокращением ремиссии в сравнении с пациентами с пародонтитом без фонового гепатита. Констатируется ухудшение параметров физического, психологического здоровья, социального функционирования, отражающих качество жизни у больных пародонтитом, на фоне хронического ге-

патита С в сопоставлении с пациентами с пародонтитом или лицами с хронической HCV-инфекцией.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в последние десятилетия во всем мире характеризуется четкой тенденцией роста, так, в РФ уже в апреле 2009 г. число ВИЧ-инфицированных превысило 500 тыс. человек [11, 3]. Одним из ярких клинических проявлений ВИЧ инфекции в стадии вторичных заболеваний является поражение слизистых полости рта и тканей пародонта [11, 3]. У лиц с латентной ВИЧ-инфекцией пародонтит протекал с частыми и пролонгированными обострениями с меньшим периодом ремиссии в сравнении с группой больных пародонтитом без ВИЧ, а качество жизни пациентов с пародонтитом на фоне латентной ВИЧ-инфекции, включая показатели физического, психологического здоровья, социального функционирования, было снижено в большей степени, чем среди лиц только с ВИЧ или пародонтитом [14, 15, 19].

Таким образом, анализ работ, посвященных течению пародонтита у больных с вирусно-бактериальными инфекциями с хроническим течением, позволяет выявить общие закономерности, отражающие негативное влияние хронической инфекционной патологии на развитие патологии в пародонте.

Закономерен интерес исследователей к патогенетическим основам развития пародонтита на фоне инфекционных заболеваний различной природы, с учетом закономерностей реакции организма на персистирование инфекционного агента. Результаты исследований позволили установить роль дисбиоза в пародонтальных карманах, выраженность которого коррелировала с тяжестью пародонтита, в развитии патологии пародонта как при бруцеллезе, так и при гепатите С и ВИЧ-инфекции [12-19, 5]. При этом спектр определяемых микробов отражал формирование местного иммунодефицита, которой манифестировал, в том числе, обострениями герпетической инфекции. Суммарная инфекционная нагрузка у больных пародонтитом с хроническими инфекциями оказалась выше, чем среди пациентов без инфекционной патологии, что, вероятно, обуславливало более частые обострения и рецидивы среди пациентов данной группы.

Клинические признаки более выраженного локального воспаления в пародонте у лиц с хронической инфекционной патологией были обусловлены значительным повышением уровня IL-1 β и TNF- α в пародонтальных карманах, коррелирующим с тяжестью патологии пародонта [12-19, 5],

при этом на фоне инфекций изменения характеризовались максимальной степенью увеличения показателей провоспалительных цитокинов в сравнении с пациентами без сочетанной патологии.

Крайне важным представляются результаты исследований о роли параметров эндотоксикоза и системы липопероксидации в развитии сочетанной патологии: пародонтит и хронические инфекции [12–19, 5]. Комплексная оценка показателей липопероксидации и эндотоксикоза у больных пародонтитом с хроническими инфекциями позволила выявить значительный дисбаланс процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, формирование эндотоксикоза при этом наибольший вклад из двух коморбидных состояний в развитие данных патологических сдвигов вносили именно инфекционные заболевания. Показано, что у больных пародонтитом без фоновых заболеваний уровень маркеров эндотоксикоза незначительно превышал параметры здоровых лиц [12–19, 5]. Следовательно, эндогенная интоксикация и нарушения в системе липопероксидации при сочетанной патологии служат одним из факторов, обуславливающих частое развитие обострений/рецидивов пародонтита и их пролонгацию, а также сокращения периода ремиссии.

Важным выходом теоретических исследований послужили рекомендации об использовании для прогноза обострения пародонтита у больных с хроническими инфекционными заболеваниями кроме клинических данных показателей липопероксидации, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза и параметров иммунитета [13].

Таким образом, при определении тактики ведения и выбора терапии у больных пародонтитом легкой/средней степени тяжести на фоне хронических инфекций необходимо учитывать, что более частые и пролонгированные обострения пародонтита у больных с коморбидной патологией обусловлены в основном инфекционной составляющей, при этом в основе неблагоприятных особенностей течения пародонтита лежат эндогенная интоксикация, нарушения в иммунной системе, дисбаланс в системе липопероксидации, а также избыточная инфекционная нагрузка, активация провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах и депрессия местного иммунного ответа. При формировании плана диспансерного наблюдения больного пародонтитом на фоне хронических инфекций необходим дифференцированный под-

ход к разработке долгосрочной программы лечения и реабилитации с учетом тяжести патологии, неблагоприятного характера течения патологического процесса в пародонте, а наблюдение за больными с коморбидной патологией целесообразно проводить с привлечением инфекционистов и использованием дополнительных методов лабораторно-инструментальных методов исследования. Сроки наблюдения в каждом конкретном случае определяются характером течения пародонтита

Списки литературы

1. Клинико-патогенетические аспекты развития пародонтита у больных туберкулезом легких / Е.А. Александрова, Н.Е. Казимирова, А.В. Лепилин и др. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – №1(34). – С. 136–140.
2. Артюшкевич А.С. Заболевания периодонта. – М.: Медицинская литература, 2006. – 306 с.
3. Барлетт Дж., Галант Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010. – М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.
4. Безрукова И. В. Грудянов А.И. Агрессивные формы пародонтита. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 127 с.
5. Блиникова Е.Н. Клинические и патогенетические подходы к совершенствованию терапии пародонтита у больных хроническим гепатитом С / Блиникова Е.Н., Соболева Л.А., Булкина Н.В. и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 322–325.
6. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Волгоград, 2007 – 25 с.
7. Ляпина Е.П. Хронический бруцеллез: системное воспаление и эндотоксикоз, совершенствование терапии и эпидемиологического надзора: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2008. – 41 с.
8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. – 720 с.
9. Мюллер Х.П. Пародонтология. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
10. Подымова С.Д. Болезни печени: рук-во для врачей. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
11. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2010. – 192 с.
12. Соболева Л.А. Клинико-иммунологические аспекты использования линимента циклоферона в терапии больных пародонтитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2004. – 24 с.
13. Клинико-патогенетические подходы к совершенствованию терапии пародонтита у больных хроническими инфекционными заболеваниями / Л.А. Соболева, Е.Н. Блиникова, Р.Р. Сякин и др. // Вестник Санкт-Петербургской гос. медицинской академии им. Мечникова. – 2009. – №1. – С. 101–104.
14. Совершенствование терапии пародонтита у больных с ВИЧ-инфекцией / Л.А. Соболева, А.О. Осеева, А.А. Шульдяков и др. // Стоматология. – 2010. – №2. – С. 26–28.
15. Клинико-патогенетические аспекты пародонтита у больных с ВИЧ-инфекцией / Л.А. Соболева, А.О. Осеева, А.А. Шульдяков и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 4 (33). – С. 207–210.
16. Соболева Л.А. Клиническая и иммунологическая эффективность линимента циклоферона при пародонтите /

Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блиникова // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 25–28.

17. Иммунотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Е.Н. Блиникова и др. // Стоматология. – 2010. – №3. – С. 20–22.

18. Оптимизация лечения пародонтита у больных хронической бруцеллезной инфекцией / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Н.В. Булкина и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т.6, №2. – С. 403–405.

19. Клинико-лабораторные подходы к оптимизации лечения пародонтита / Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков, А.О. Осева и др. // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 20–22.

20. Сякин Р.Р. Клинико-патогенетические подходы к совершенствованию терапии пародонтита у больных хроническим бруцеллезом / Р.Р. Сякин, Л.А. Соболева, А.А. Шульдяков и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. Мечникова. – 2009. – №1. – С. 123–125.

21. Чеснокова Н.П., Михайлов А.В. Воспаление. – Саратов: Изд-во Саратовского гос. мед. ун-та, 1999. – 165 с.

22. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни: учеб. для вузов. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 624 с, илл.

References

1. Aleksandrova E.A. Kliniko-patogeneticheskie aspekty razvitiya parodontita u bol'nykh tuberkulezom legkikh / Aleksandrova E.A., Kazimirova N.E., Lepilin A.V. i dr. // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2010 no. 1(34). pp. 136–140.

2. Artjushkevich A.S. Zabolevanija periodonta. M.: Medicinskaja literatura, 2006. 306 p.

3. Barlett Dzh., Galant Dzh. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii 2009–2010. M.: R. Valent, 2010. 490 p.

4. Bezrukova I. V. Grudjanov A.I. Agressivnye formy parodontita. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2002 g., 127 p.

5. Blinnikova E.N. Klinicheskie i patogeneticheskie podkhody k sovershenstvovaniju terapii parodontita u bol'nykh khronicheskim gepatitom S / Blinnikova E.N., Sobo-leva L.A., Bulkina N.V. i dr. // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T. 6, no. 2. pp. 322–325.

6. Zajceva E.M. Kliniko-mikrobiologicheskie paralleli i citokinovyj profil' u bol'nykh parodontitom na fone kompleksnogo lechenija s ispol'zovaniem linimenta cikloferona: Avtoref. dis. kand. med. nauk Volgograd, 2007 25 p.

7. Ljapina E.P. Khronicheskij brucellez: sistemnoe vospalenie i ehndotoksikoz, so-vershenstvovanie terapii i ehpidemiologicheskogo nadzora: Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Saratov, 2008. 41 p.

8. Majjer K.P. Gepatit i posledstviya gepatita. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEHOTAR MED, 2004. 720 p.

9. Mjuller Kh.P. Parodontologija. L'vov: GalDent, 2004. – 256 p.

10. Podymova S.D. Bolezni pečeni: ruk-vo dlja vrachejj. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2005. 768 p, ill.

11. Pokrovskij V.V. VICH-infekcija i SPID. 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEHOTAR MED, 2010. –192 p.

12. Soboлева L.A. Kliniko-immunologicheskie aspekty ispol'zovaniya linimenta cikloferona v terapii bol'nykh parodontitom: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Volgo-grad, 2004. 24 p.

13. Soboлева L.A. Kliniko-patogeneticheskie podkhody k sovershenstvovaniju tera-pii parodontita u bol'nykh khronicheskimi infekcionnymi zabolevanijami / Soboлева L.A., Blinnikova E.N., Sjakin R.R. i dr. // Vestnik Sankt-Peterburgskoj Medicinskoj akademii im. Mechnikova. 2009. no. 1. pp. 101–104.

14. Soboлева L.A. Sovershenstvovanie terapii parodontita u bol'nykh s VICH-infekcij / Soboлева L.A., Oseeva A.O., Shul'djakov A.A. i dr. // Stomatologija. 2010. no. 2. pp. 26–28.

15. Soboлева L.A. Kliniko-patogeneticheskie aspekty parodontita u bol'nykh s VICH-infekcij / Soboлева L.A., Oseeva A.O., Shul'djakov A.A. i dr. // Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2009. no. 4 (33). pp. 207–210.

16. Soboлева L.A. Klinicheskaja i immunologicheskaja ehffektivnost' linimenta cikloferona pri parodontite / Soboлева L.A., Sjakin R.R., Blinnikova E.N. // Ros-sijskij stomatologicheskij zhurnal. 2009. no. 2. pp. 25–28.

17. Soboлева L.A. Immunotropnaja terapija parodontita u bol'nykh s khronicheskimi virusnymi i bakterial'nymi infekcijami / Soboлева L.A., Sjakin R.R., Blinnikova E.N. i dr. // Stomatologija. 2010. no. 3. pp. 20–22.

18. Soboлева L.A. Optimizacija lechenija parodontita u bol'nykh khronicheskij brucelleznoj infekcij / Soboлева L.A., Sjakin R.R., Bulkina N.V. i dr. // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T.6, no. 2. pp. 403–405.

19. Soboлева L.A. Kliniko-laboratornye podkhody k optimizacii lechenija parodontita / Soboлева L.A., Shul'djakov A.A., Oseeva A.O. i dr. // Stomatologija. 2010. no. 6. pp. 20–22.

20. Sjakin R.R. Kliniko-patogeneticheskie podkhody k sovershenstvovaniju terapii parodontita u bol'nykh khronicheskim brucellezom / Sjakin R.R., Soboлева L.A., Shul'djakov A.A. i dr. // Vestnik Sankt-Peterburgskoj Medicinskoj akademii im. Mechnikova. 2009. no. 1. pp. 123–125.

21. Chesnokova N.P., Mikhajlov A.V. Vospalenie. Saratov: Izd-vo Saratovskogo gos. med. un-ta, 1999. 165 p.

22. Shuvalova, E.P. Infekcionnye bolezni: ucheb. dlja vuzov. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2001. 624 p, ill.

Рецензенты:

Павелкина В.Ф., д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Минобрнауки России, г. Саранск.

Баранова И.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 02.03.2012.

УДК 616-079.2

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ПОСТРОЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ С ОЦЕНКОЙ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОТЕРМОМЕТРИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Фатыхов Р.И., Ключкин И.В.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Казань, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

Рассмотрен способ оценки уровня трофических нарушений методом электротермометрии с обоснованием курса консервативной терапии при синдроме диабетической стопы. Достижение данного критерия позволит снизить процент осложнений, купировать клинику заболевания. Выполнен разносторонний анализ курации больных с синдромом диабетической стопы, определены основные параметры обследования и лечения. С учетом их результатов произведена коррекция диагностического алгоритма, построена унифицированная тактика консервативной терапии. У пациентов с синдромом диабетической стопы определяется прямая связь степени ишемии тканей нижних конечностей и вариацией температурных параметров. Патогенетическое построение консервативной терапии под коррекцией параметров электротермометрии позволяет ориентировочно оценить течение патологии. Адекватное составление курса инфузионной терапии предопределяет развитие осложнений, купирует клинические проявления заболевания. Прогрессивное развитие диагностической медицинской науки в сфере синдрома диабетической стопы сохраняет ряд моментов, одним из которых являются, затруднения при определении уровня трофических изменений и его динамическая оценка. Вывод – электротермометрия, доступный, быстрый, простой и надежный метод. Его результаты не могут быть основополагающими и их необходимо оценивать комплексно. Но как способ динамического контроля, а также ориентир при формировании курса инфузионной терапии является крайне важным. Предложенная нами патогенетически обоснованная консервативная терапия с использованием данных электротермометрии позволяет оказывать качественную медицинскую помощь, формируя единый план лечения и достигая выраженного клинического результата.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, диагностика, консервативная терапия

MAJOR FACTORS OF CONSTRUCTION CONSERVATIVE THERAPY WITH AN ESTIMATION OF ITS EFFICIENCY AN ELECTROTHERMOMETRY METHOD AT A SYNDROME OF DIABETIC FOOT

Fatihov R.I., Klyushkin I.V.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare and Social Development, Kazan, e-mail: 74ruslan@rambler.ru

To survey a way of an estimation of level of trophic disturbances by an electrothermometry method, with creation of a course of conservative therapy at a syndrome of diabetic foot. Uniform concepts of diagnostics and pathology treatment are necessary for rendering of the qualified medical aid. Achievement of the given criterion will allow to lower percent of complications, to stop disease clinic. The versatile analysis patients with a syndrome of diabetic foot is made, inspection and treatment key parameters are defined. On their result correction of diagnostic algorithm is made, unified tactics of conservative therapy is constructed. At patients with a syndrome of diabetic foot direct communication of degree of an ischemia of tissues of the bottom extremities and a variation of temperature parameters is defined. Pathogenetic construction of conservative therapy under correction of parameters of electrothermometry, allows to estimate a pathology current roughly. Adequate drawing up of a course of infusional therapy predetermines development of complications, stops clinical implications of disease. Progressive development of a diagnostic medical science in sphere of a syndrome of diabetic foot keeps a series of the moments one of which is, difficulties at definition of level of trophic changes and its dynamic estimation. An exit – the electrothermometry, an accessible, fast, simple and reliable method. Its results can't be basic and they are necessary for estimating in a complex. But as the way of dynamic control, and also a reference point at formation of a course of infusional therapy is the extremely important. Pathogenetically well-founded conservative therapy offered by us allows to render qualitative medical aid, forming a coherent plan of treatment and reaching the expressed clinical result.

Keywords: a syndrome of diabetic foot, diagnostics, conservative therapy

Лечение пациентов с осложнением сахарного диабета синдромом «диабетической стопы» является одной из наиболее актуальных проблем современной практической медицины. Прогрессирование заболевания приводит к выполнению калечащих операций в виде высоких ампутаций, что является основным фактором снижения качества жизни пациента, обострения сопутствующей патологии [3, 6]. Учитывая особенность заболевания необходимо отметить, что синдром диабетической стопы

является пограничной патологией между различными отраслями медицины, что придает ей специфичность в виде отсутствия комплексного построения лечебного процесса [5], когда врач занимается только своей профильной ориентацией, не придавая значения, параллельно текущим процессам или принимая их данные как факт [1, 2, 7]. Именно отсутствие единой концепции совокупной оценки патологии является основной проблемой. Выходом из сложившейся ситуации являются центры занима-

ющиеся проблемой диагностики и лечения осложнения сахарного диабета – синдрома диабетической стопы [4, 6, 8].

12 декабря 2011 года в РИА «Новости» под руководством Президента РАМН, академика РАН и РАМН И.И. Дедова прошла пресс-конференция, посвященная итогам 88 сессии Российской академии медицинских наук, которая была посвящена перспективам развития и будущему отечественной медицинской науки, одной из основных задач было рассмотрение важнейших вопросов профилактики и лечения сахарного диабета [www.minzdravsoc.ru]. По оглашенным статистическим данным директора Института диабета Шестаковой М. больных сахарным диабетом в России насчитывается около 3,5 млн человек, на самом деле их гораздо больше – около 10–12 млн человек. Многие просто не знают о своем заболевании. Ею отмечено, что сахарный диабет в России в последнее время сильно «помолодел», что не может не внушать тревогу: у детей 12–16 лет все чаще выявляют диабет 2 типа, который чаще встречался у людей старшего поколения.

Также озвучены итоги работы последних лет по борьбе с сахарным диабетом. Более 70 центров диабета, 200 кабинетов диабетической стопы, 150 кабинетов диабетической потери зрения – далеко не полный перечень всех ресурсов, «брошенных» в настоящее время на борьбу с заболеванием, что свидетельствует: качество оказываемой помощи должно быть на более высоком уровне. Однако при диабетической стопе, отсутствует единое мнение относительно определения уровня трофических изменений, несовершенны методы диагностики, тактики лечения и прогноза поздних осложнений сахарного диабета. Следовательно, необходимо создание базового стандарта обследования и лечения пациента, содержащего унифицированный алгоритм прогноза течения сахарного диабета и его осложнения – синдрома диабетической стопы.

Основной целью данной работы было рассмотреть способ оценки уровня трофических нарушений методом электротермометрии с созданием курса консервативной терапии при синдроме «диабетической стопы».

Материал и методы исследования

Разнонаправленность патогенеза сахарного диабета и его осложнения – синдромом диабетической стопы, выполнение консервативных методов лечения является составной частью комплексного подхода терапии. Консервативная терапия должна рассматриваться как неотъемлемый элемент, дополняющий и/или замещающий оперативное вмешательство. Однако до составления плана терапии необходимо

четкое осознание течения заболевания у конкретного больного, в комплексе оценивать его соматический статус и сопутствующую патологию. Для этого мы использовали стандартный алгоритм обследования пациентов включающий общеклинические исследования, методы, направленные на оценку гнойно-некротического очага, степени ишемии тканей нижней конечности и оценки нейропатии. Но в данный алгоритм обследования мы включили метод электротермометрии, как способ оценки вариации температурных параметров при различных степенях поражения тканей при синдроме диабетической стопы.

Для реализации поставленной цели мы первоначально оценили «общепринятый» диагностический и лечебный процесс, далее, основополагаясь на полученные данные составили откорректированный диагностический и лечебный алгоритм. Нами осуществлен анализ 153 историй болезни пациентов, пролеченных в МБУЗ «Сабинская ЦРБ», МБУЗ «Лениногорская ЦРБ» и ФГУ «354 ОБКГ» МО РФ с диагнозом «диабетическая стопа». Основными критериями оценки послужили течение заболевания, диагностические мероприятия, способ лечения пациента. Затем по установленному нами плану был составлен патогенетический алгоритм обследования и лечения больных, проводивших курс терапии на базе ФГУ «354 ОБКГ» МО РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе лечения выяснилось, что во всех стационарах обследование пациента начинается с общеклинического обследования, дополняемых выполнением рентгенографии только при развитии признаков поражения костной ткани, а ультразвуковая доплерография в алгоритм обследования больных чаще не входит. Вероятно, данный факт обусловлен отсутствием квалифицированного специалиста или диагностического оборудования. Следовательно, выполняется «грубая» оценка течения патологии на этапе обследования и лечения.

Курс консервативной терапии заключался в проведении инфузионной терапии, которая рассчитывалась с учетом особенностей организма пациента и сопутствующей патологии. Подбор адекватной антибактериальной терапии осуществлялся с учетом чувствительности возбудителя. Местное лечение проводилось в полном объеме. Однако выполнение всех мер диагностики и лечения не всегда приводили к выздоровлению пациента, в $72 \pm 3,1\%$ итогом являлось выполнение ампутации нижней конечности. Отмечено, также, что в $42 \pm 1,1\%$ проводилась высокая ампутация на уровне средней трети бедра.

Данные факты свидетельствуют, что дефектом госпитального и постгоспитального лечения является отсутствие единого стандарта обследования и лечения пациентов.

Для решения данной цели мы провели коррекцию диагностического алгорит-

ма, внося в него новый метод диагностики – электротермометрию. Согласно проведенным нами клиническим испытаниям, определяется четкая зависимость между стадией патологии и вариацией температурных параметров (заявка на изобретение 2011117855/14, от 03.05.2011 года). Метод прост в выполнении, быстро и объективно предоставляет результаты. Его результаты могут быть ориентиром при назначении курса консервативной терапии и хирургическом вмешательстве.

Регистрацию температурных параметров выполняли ежедневно, оценивая синдром диабетической стопы в динамике, проводя ежедневную коррекцию назначений.

Консервативную терапию строили по следующей схеме. Ключом для курса инфузионной терапии послужила идея «подготовки» рецепторов клетки к последующему введению действующих начал. При этом мы соблюдали скорость введения инфузатов, не повышая объем циркулирующей крови, с целью баланса эффекта превосходства межклеточной жидкости. Далее для размыкания неврологического звена в патологической цепочке выполняли паранефральную блокаду с ежедневным ее повторением. В схему инфузионной терапии первым из действующих начал служил вазодилататор, препарат простогландина E1 – вазaproстан. Мы отметили, что для получения выраженного эффекта от его применения необходимо 3–4 инфузии, дальнейшее его введение не целесообразно. Вводили витамины группы В в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Данная комбинация, по нашим наблюдениям, в $83 \pm 3,76\%$ случаях четко купирует болевую симптоматику, не прибегая к введению анксиолитических средств бензодиазепинового ряда и наркотических анальгетиков. Для улучшения капиллярного кровотока, нормализации артериального и венозного кровообращения, а также с целью дезинтоксикации вводили растворы декстранов со средней молярной массой 30000–40000 дальтон. Отмечено, что использование данного средства повышает суспензионную устойчивость крови, снижает ее вязкость, восстанавливает кровоток в мелких капиллярах, нормализует артериальное и венозное кровообращение, предотвращает и снижает агрегацию форменных элементов крови. По осмотическому механизму происходит стимуляция диуреза, чем способствует быстрому выведению ядов, токсинов, деградиционных продуктов обмена. Выраженный волемический эффект положительно сказывается на

гемодинамике и сопровождается вымыванием продуктов метаболизма из тканей, что с увеличением диуреза обеспечивает ускорение дезинтоксикации. Вызывает быстрое и кратковременное увеличение объема циркулирующей крови, вследствие чего увеличивается возврат венозной крови к сердцу. При клинике сосудистой недостаточности повышает артериальное давление и центральное венозное давление. Для ускорения почечного кровотока вводили «петлевой» диуретик, но ввиду его кратковременного эффекта, необходимы 2–3 кратные инъекции. Четко следили за гемодинамическими показателями, диурезом, показателями температуры тела. При адекватной инфузионной терапии последняя не поднималась выше субфебрильных цифр, но после введения антибактериальных средств отмечался ее кратковременный подъем до фебрильных параметров на протяжении 3–5 дней. Тактика антибактериальной терапии строилась исключительно на результатах бактериологического исследования, не отдавая предпочтения эмпирическому подходу. Местное лечение включало придание конечности возвышенного положения, полуспиртовые компрессы для снятия тканевого отека.

Заключение

При использовании предлагаемого нами алгоритма диагностики и лечения, мы получили следующие результаты: удалось «снизить» уровень ампутации на нижней конечности с бедра на стопу и голень в $15,8 \pm 2,6\%$. При раннем обращении пациента за квалифицированной помощью исключить хирургическое пособие $23,2 \pm 4,1\%$, обойдясь лишь консервативной терапией. Следовательно, основываясь на предложенной нами схеме диагностики и терапии, возможно добиться положительного результата.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада X, 2000. – 418 с.
2. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями : дис.... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 215 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум публишинг, 2003. – 455 с.
4. Ульянова И.Н. Нарушения костного метаболизма при синдроме диабетической стопы : дис.... канд. мед. наук. – М., 2002. – 136 с.
5. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? // Российский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 88.
6. Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Caputo G.M. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus / In: Levin and CTNeaTs The Diabetic Foot (6-th ed.). – Mosby, 2001. – P. 125–196.

7. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? // Wound Rep Reg. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 2–10.

8. James T., Hughes M.A., Cherry G.W. Simple biochemical markers to assess chronic wounds // Wound Rep Reg. – 2000. – Vol. 8, № 4. – P. 265–269.

References

1. Aronov D.M. Lechenie i profilaktika ateroskleroza. Moskva, Triada X, 2000. 418 p.

2. Balahonova T.V. Ul'trazvukovoe issledovanie arterij u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami: dis.... doktora med. nauk. Moskva. 2002. 215 p.

3. Dedov I.I., Shestakova M.V. Saharnyj diabet. Moskva. Universum publishing, 2003. 455 p.

4. Ul'janova I.N. Narushenija kostnogo metabolizma pri sindrome diabeticheskoj stopy: dis.... kand. med. nauk. Moskva. 2002. 136 p.

5. Shestakova M.V. Disfunkcija jendotelija prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? Rossijskij medicinskij zhurnal. 2001. no. 9. pp. 88.

6. Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Caputo G.M. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus / In: Levin and CTNeaTs The Diabetic Foot (6-th ed.). Mosby. 2001. pp. 125-196.

7. Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: Is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? Wound Rep Reg. 2004. v. 12, no. 4. pp. 2–10.

8. James T., Hughes M.A., Cherry G.W. Simple biochemical markers to assess chronic wounds Wound Rep Reg. 2000. v. 8, no. 4. pp. 265–269.

Рецензенты:

Джорджия Р.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №2 ГБОУ ДПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань;

Насруллаев М.Н., профессор, д.м.н., доцент кафедры клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 25.04.2012.

УДК 616-003.96

ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ АДАПТАЦИИ, КАК МОДЕЛИ ДИЗАДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ЦИКЛОМ

Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю.
ФГОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: medins@tsu.tula.ru

В работе представлен анализ результатов психонейроиммунологического (определение кататимного переживания образов с использованием имажинаций методом эриксоновского гипноза, личностной и реактивной тревожности, субпопуляционного и популяционного состава лимфоцитов, иммуноглобулинов, биологически активных аминов), метаболического и гормонального исследований и их влияния на функциональные системы организма женщин репродуктивного возраста с нормальным и нарушенным менструальным циклом. Показаны системные эффекты такого воздействия, заключающиеся в модуляции синтоксических (регулируемых репродуктивной системой) и кататоксических программ адаптации (регулируемых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой) при значимом влиянии фертильных факторов (хорионического гонадотропина человека, трофобластического β -1-гликопротеина, плацентарного α -1-микроглобулина, α -2-микроглобулина фертильности), чем определяется возможность профилактики бесплодия и патологии беременности. Показано тесное взаимодействие функциональных систем организма при формировании механизмов адаптации, функционирующих в реципрокном режиме.

Ключевые слова: кататоксические программы адаптации, синтоксические программы адаптации, кровь, психонейроиммунологические исследования, фертильные факторы, репродуктивный цикл

PSYCHONEUROIMMUNOLOGICAL ADAPTATION PROGRAMMES AS MODELS OF DISADAPTATION AT WOMEN WITH REPRODUCTIVE CYCLE ABNORMALITY

Khadartsev A.A., Morozov V.N., Karaseva Y.V., Khadartseva K.A., Gordeeva A.Y.
Tula State University, Tula, e-mail: medins@tsu.tula.ru

The article presents the analysis of psychoneuroimmunological (determining catathymic feeling images applying imaginations by means of the method of Erickson's hypnosis, personal and reactive anxiety, subpopulation and population content of lymphocytes, antibodies, biologically active amines) studying metabolic and hormone and their effect upon the functional systems of reproductive age women with normal and abnormal menstrual cycle. System effects of such kind of influence resulting in the modulations of syntoxic (regulated by the reproductive system) and catatoxic adaptation programmes (regulated by the hypothalamic-pituitary and suprarenal system) at significant influence of fertile factors (human chorionic gonadotropin, trophoblastic β -1-glycoprotein, placental α -1-microglobulin, α -2-microglobulin of fertility) are shown, which determine the possibility of infertility and pathological pregnancy prophylaxis. Close interaction of organism's functional systems at forming adaptation mechanisms functioning in the reciprocal mode is shown.

Keywords: catatoxic adaptation programmes, syntoxic adaptation programmes, blood, reproductive cycle, psychoneuroimmunological studying, fertile factors

Нами обнаружен дисбаланс *синтоксических* (СПА) и *кататоксических программ адаптации* (КПА) при акушерской патологии. Он указывает на дизадаптацию организма, нейродинамическую перестройку эмоционального центра, нарушение вегетативного обеспечения метаболических и пластических процессов организма, что может быть диагностическим критерием степени нарушения. Это проявляется в динамике *коэффициента синтоксических программ адаптации* (КАСПА). Чем ниже КАСПА, тем выраженнее морфофункциональные нарушения в тканях, например, при плацентарной недостаточности. Понятие о СПА и КПА позволяет по-новому оценить динамику патологического процесса, системные механизмы медиаторного и вегетативного обеспечения функций. Эти программы показывают, что изменение на организменном уровне вегетативного баланса — сопровождается одновременной

нейродинамической перестройкой всего комплекса иерархически организованной адаптивной системы [3]. От активности СПА зависит *репродуктивная функция* и выживаемость организма. Основной стратегией СПА является повышение устойчивости гомеостатических показателей с понижением энергетических затрат на действие раздражителей. С этим связано доминирование СПА над КПА, запуск более эффективных и малоэнергоёмких процессов, приводящих к активации антиоксидантных, противосвертывающих и иммунных механизмов, обуславливающих синергичный эффект в сохранении гомеостаза. При действии патогенного раздражителя большой силы и/или длительности доминируют КПА и наступает нарушение *гомеостаза*. Происходит включение *энантиостатических* механизмов, направленных не на *сопереживание*, а на *поддержание функций* организма, что требует более выраженных

затрат энергии в ущерб другим, например, репродуктивным. Этим и объясняется снижение репродуктивной функции при различных стрессовых состояниях [5].

Важными составляющими неспецифических адаптивных перестроек, особенно, организма женщин являются показатели психофизиологических особенностей личности, биологически активных аминов, обменных процессов, антиоксидантных и противосвертывающих потенциалов крови, а также иммунного статуса. Тип адаптации определяется влиянием гипоталамических структур головного мозга при очередном менструальном цикле и степенью влияния на этот процесс психологических особенностей личности.

Материал и методы исследования

У 40 женщин с изменённым менструальным циклом и у 40 женщин с нормальным репродуктивным циклом, в возрасте от 18 до 30 лет изучен психонейроиммунологический статус с параллельным исследованием концентрации биологически активных аминов, гормонов, обменного, антиокислительного, противосвертывающего и иммунологического потенциалов крови, – в процессе измененного репродуктивного цикла (на 1, 7, 14 и 21 день цикла). Для идентификации психофизиологического статуса использовались экспериментальные методики: личностная и реактивная тревожности по С. Spielberger в модификации Ю.Л. Ханина, личностная тревожность по D. Taylor в модификации Т.А. Немчина. Также применялись *экспериментальные (проективные) методики*, символотерапии – техники *кататимного переживания образов* (КПО), техники «метафора мужского и женского начала» – проективная методика с использованием имажинаций методом эриксоновского гипноза. Общепринятыми методами определялись факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови. Содержание катехоламинов и серотонина в крови измерялось флюориметрическим методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямо́й иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител с CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ и вычислением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Состояние иммунной резистентности определяли по % фагоцитоза, количеству активных фагоцитов, НСТ и ЛКБ – тестам и по активности комплемента. Концентрацию иммуноглобулинов класса G, A, и M в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом, специфические белки и фертильные факторы – с помощью иммуноферментных, моноклональных тест-систем (ТБГ-тест; ХГЧ-фертитест-М; ПАМГ-1 и АМГФ-фертитест-М). Исследовали состояние антиоксидантного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови [10], а также обмен биологически активных аминов по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) и «Olympia» (Япония) с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), реактивов фирмы «Dia Sys»

(Германия) и стандартных наборов реактивов фирмы «Lahema» (Чехия). Полученные данные обрабатывались при помощи компьютерного пакета прикладных программ для обработки медико-биологических исследований «Statgraphics 2.6» [4].

Результаты исследований и их обсуждение

Исследуя группу женщин методами КПО и эриксоновского гипноза, выявлено, что, следуя мотиву луга, 30 из них затруднились четко сформулировать образ, представленный перед глазами. Он был черно-белым, расплывчатым. Луг представлен в осенний (22 пациентки) или зимний (10 пациенток) период, голый и неуютный. Если это лето, то погода пасмурная, дождливая (8 пациенток). Пребывание на лугу неприятно (25 пациенток) или безразлично (15 пациенток), вода представлялась мутной (30 пациенток), слишком холодной. Символ дома выявлялся с некоторым сопротивлением (32 пациентки), воспринимался как нежилой (28 пациенток), неуютный (4 пациентки). У 8 женщин, символ дома не вызывал неприятных ощущений, был желаем. Следуя методике эриксоновского гипноза, женщины ассоциировали себя как с левой (15 пациенток), так и с правой частью (25 пациенток). Описываемые ими символы животных были разнообразны и трудно поддавались стандартизации. Это были и мощные, сильные животные: тигр (9 пациенток), лось (10 пациенток), волк (7 пациенток). Экзотические экземпляры: крокодил (4 пациентки), несуществующие животные (5 пациенток) и маленькие, беззащитные, женственные: кошки (3 пациентки), птичка (2 пациентки). Обращает на себя внимание отсутствие у ряда женщин того или иного патологического символа, но в целом у каждой из них определяется 2–3 изменения в ходе работы с 4 представленными мотивами. У женщин, контрольной группы (женщины с нормально протекающей беременностью первого триместра), отсутствуют актуально-наличные конфликты. У них достаточно ровное базовое неосознаваемое настроение (мотив луга), отсутствует склонность к накоплению негативных аффектов (мотив ручья), позитивная оценка собственной личности, полноценное раскрытие потенциального генетического материала, отсутствие нарушения полоролевой идентификации (мотив дома), а также выраженная феминность (метод эриксоновского гипноза).

Данные тестирования по шкале Спилбергера и Тейлора позволили сделать вывод о довольно высокой личностной и реактивной тревожности (табл. 1).

Таблица 1

Результаты обследования психофизиологического статуса женщин с нормальным (контрольная) и нарушенным (основная) репродуктивным циклом

Показатели		1-й день цикла	7-й день цикла	14-й день цикла	21-й день цикла
Личностная тревожность по Спилбергеру, баллы	Основная Контрольная	50,0 ± 2,61 30,0 ± 1,02	48,0 ± 1,82 35,0 ± 1,48	50,0 ± 1,54 36,0 ± 1,89	51,0 ± 2,23 34,0 ± 2,17
Реактивная тревожность по Спилбергеру, баллы	Основная Контрольная	42,0 ± 2,68 40,0 ± 1,12*	40,0 ± 0,72 34,0 ± 1,45*	38,0 ± 0,85 21,0 ± 0,67*	40,0 ± 1,48 19,0 ± 0,87
Личностная тревожность по Тейлору, баллы	Основная Контрольная	54,0 ± 2,78* 39,0 ± 1,97	56,0 ± 3,21 36,0 ± 1,73	58,0 ± 2,42 40,0 ± 2,32	60,0 ± 1,87 38,0 ± 1,14
Наличие нарушений полоролевой идентификации по тесту КПО				Основная Контрольная	Да 60 % Нет
Наличие маскулинности по тесту эриксоновского гипноза				Основная Контрольная	Да 80 % Нет
Склонность к подавлению и вытеснению негативных эмоций по тесту КПО				Основная Контрольная	Да Нет

Примечание. Число наблюдений – основная гр. – 40, контрольная гр. – 40; * достоверное различие $p < 0,05$ с 21 днем цикла.

Данные тестирования по шкале Спилбергера и Тейлора позволили сделать вывод о довольно высокой личностной и реактивной тревоге, не зависящих от менструального цикла, а находящихся в корреляционных отношениях с изменением концентрации биологически активных аминов и метаболитов (табл. 2).

Анализ показал, что концентрация биологически активных аминов в процессе измененного менструального цикла остается на уровне 1 дня цикла. Это отражается на психофизиологическом статусе женщин, проявляясь в повышенной тревожности по Тейлору, Спилбергеру в течение всего менструального цикла, появлением специфических визуальных имажинаций, свидетельствующих о формировании в бессознательном пациенток маскулинности, склонности к накоплению негативных аффектов, нарушению полоролевой идентификации, хотя и не в 100% случаев. Это характерно для повышенной активности эмоционального центра, запускающего КПА. Характерны изменения липидного обмена (снижение концентрации холестерина и свободных жирных кислот, повышение концентрации фосфолипидов, триглицеридов), указывающие на доминирование адренергических структур мозга. Отсутствует обратная зависимость между изменением концентрации кортизола и гормонами щитовидной железы. Поэтому смены на доминирование холинореактивных структур гипоталамуса не происходит, или возникает слабая активация холинореактивных структур, что отражается на антиоксидантном и противосвертывающем потенциале крови (табл. 3).

Установлено, что концентрация гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в процессе репродуктивного цикла в основной группе изменялась незначительно, в среднем на 5–7%. В то время как в контроле (во время менструального цикла у нормальных женщин) эти изменения составляли 20–25%. Активность перекисного окисления липидов сказывается и на активности антисвертывающего потенциала крови в течение измененного менструального цикла.

Состояние иммунитета у женщин в основной группе отличалось от его значений в контроле. Отсутствовала динамика количества лейкоцитов и лимфоцитов от 1 дня менструального цикла к 21 дню. Так, количество лимфоцитов (в%) у здоровых женщин прогрессивно увеличивалось. При измененном репродуктивном цикле их количество было ниже без какой либо закономерности в течение цикла. Количество $CD3^+$ – лимфоцитов (как в количественном, так и в%-м отношении) было ниже, чем в контроле. В то же время концентрация $CD20^+$ – лимфоцитов и $CD4^+$ – лимфоцитов была достоверно ниже на 21 день цикла по сравнению с данными контрольной группы. Содержание иммуноглобулинов G в группе женщин с нарушенным циклом на 21 день была достоверно выше, чем у женщин с нормальным репродуктивным циклом. Концентрация иммуноглобулинов A и M у этих же обследуемых практически не отличалась от значений контрольной группы, но при этом их содержание не изменялось в течение всего менструального цикла (табл. 4).

Таблица 2

Содержание биологически активных аминов и гормонов, а также метаболических изменений представлены в течение нормального (контрольная) и нарушенного (основная) репродуктивного цикла

Показатели результатов		1-й день цикла	7-й день цикла	14-й день цикла	21-й день цикла
Адреналин, нмоль/л	Контрольная	3,12 ± 0,18	2,97 ± 0,11	2,80 ± 0,17	3,10 ± 0,22
	Основная	2,97 ± 0,15*	2,50 ± 0,11*	2,30 ± 0,42*	1,90 ± 0,18
Норадреналин, нмоль/л	Контрольная	45,8 ± 1,19	42,7 ± 2,18	54,4 ± 2,68*	41,3 ± 4,17
	Основная	45,3 ± 1,32*	40,8 ± 2,53	43,5 ± 3,17	39,9 ± 0,87
Серотонин, мкмоль/л	Контрольная	0,61 ± 0,01*	0,57 ± 0,02	0,65 ± 0,03*	0,50 ± 0,03
	Основная	0,56 ± 0,02*	0,63 ± 0,01*	0,76 ± 0,03*	1,0 ± 0,09
Кортизол, нмоль/л	Контрольная	505,9 ± 41,8*	479,0 ± 39,4*	421,6 ± 26,9*	330,0 ± 47,8
	Основная	498,2 ± 34,9*	328,6 ± 27,6*	301,8 ± 21,2*	189,8 ± 32,7
ТТГ, мкг/л	Контрольная	3,0 ± 0,27*	3,1 ± 0,42	2,9 ± 0,19*	3,5 ± 0,38
	Основная	2,6 ± 0,12*	3,0 ± 0,11*	3,4 ± 0,17*	4,1 ± 0,16
Трийодтиронин, мкг/л	Контрольная	1,20 ± 0,14	1,18 ± 0,21	1,25 ± 0,16	1,5 ± 0,26
	Основная	1,25 ± 0,12*	1,72 ± 0,15*	2,10 ± 0,18*	2,3 ± 0,21
Тироксин, мкг/л	Контрольная	157,0 ± 3,24	162,1 ± 2,19	146,9 ± 5,12	150,0 ± 3,61
	Основная	165,7 ± 2,65*	170,4 ± 3,12*	172,1 ± 4,84	181,7 ± 2,52
Общие липиды, г/л	Контрольная	8,7 ± 0,41	8,4 ± 0,17	8,0 ± 0,37	8,1 ± 0,23
	Основная	8,2 ± 0,32*	7,8 ± 0,24*	7,5 ± 0,41	7,0 ± 0,16
Триглицериды, ммоль/л	Контрольная	0,95 ± 0,04	0,92 ± 0,02	0,90 ± 0,05	0,88 ± 0,06
	Основная	0,84 ± 0,05*	0,80 ± 0,03	0,82 ± 0,06*	0,75 ± 0,04
Фосфолипиды, ммоль/л	Контрольная	5,4 ± 0,21	5,1 ± 0,19	5,0 ± 0,17	5,1 ± 0,24
	Основная	4,9 ± 0,16*	4,8 ± 0,13*	4,5 ± 0,09*	4,0 ± 0,10
Холестерин, ммоль/л	Контрольная	5,8 ± 0,26	5,7 ± 0,18	6,1 ± 0,15	6,6 ± 0,23
	Основная	6,2 ± 0,21*	6,5 ± 0,11*	7,2 ± 0,27	8,0 ± 0,16
СЖК, ммоль/л	Контрольная	0,60 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,55 ± 0,03	0,59 ± 0,01
	Основная	0,55 ± 0,01*	0,51 ± 0,01*	0,53 ± 0,01*	0,45 ± 0,02
Глюкоза, ммоль/л	Контрольная	5,3 ± 0,01	5,5 ± 0,03	5,1 ± 0,02	5,0 ± 0,02
	Основная	5,5 ± 0,02*	5,0 ± 0,02*	4,4 ± 0,01*	4,1 ± 0,01
Лактат, ммоль/л	Контрольная	2,2 ± 0,03	2,0 ± 0,02	2,1 ± 0,03	1,9 ± 0,01
	Основная	2,0 ± 0,06*	1,9 ± 0,03*	1,6 ± 0,02	1,5 ± 0,01
Пируват, мкмоль/л	Контрольная	73,8 ± 2,14	71,8 ± 2,64	70,0 ± 1,87	69,7 ± 3,15
	Основная	70,0 ± 1,24*	71,3 ± 1,85*	68,9 ± 2,16	65,6 ± 0,99

Примечание. Число наблюдений – контрольная гр. – 40, основная гр. – 40; *достоверное различие $p < 0,05$ с 21 днем цикла.

Таблица 3

Показатели агрегатного состояния крови и перекисного окисления липидов у здоровых женщин (2) и с измененным (1) репродуктивным циклом

Показатели	1-й день цикла	7-й день цикла	14-й день цикла	21-й день цикла
1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	1,6 ± 0,04 1,7 ± 0,03*	1,5 ± 0,03 1,6 ± 0,02*	1,5 ± 0,06 1,2 ± 0,01	1,5 ± 0,02 1,1 ± 0,03
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,6 ± 0,07 4,7 ± 0,04*	4,4 ± 0,06 4,6 ± 0,03*	4,4 ± 0,05 4,3 ± 0,02*	4,3 ± 0,05 4,0 ± 0,01
АОА, %	26,0 ± 0,70 25,0 ± 0,32*	27,2 ± 0,66 29,0 ± 0,35*	28,0 ± 0,44 32,0 ± 0,62*	27,6 ± 1,12 35,0 ± 0,22
Каталаза, мкат/л	7,8 ± 0,34 8,2 ± 0,12*	8,4 ± 0,24 9,0 ± 0,16*	9,4 ± 0,25 10,0 ± 0,14*	9,4 ± 0,40 10,9 ± 0,19
СОД, ОЕ/ мг белка эритроцитов	17,2 ± 0,78 18,8 ± 1,45*	18,0 ± 1,12 19,2 ± 0,93*	18,9 ± 1,32 21,7 ± 0,78*	20,0 ± 1,29 32,5 ± 1,45
Глютатионпероксидаза, мкмоль/л.с	4,0 ± 0,23* 4,8 ± 0,32*	4,3 ± 0,35 5,6 ± 0,41*	5,0 ± 0,25 7,8 ± 0,35*	5,1 ± 0,43 8,0 ± 0,46
Время рекальцификации, с	68,4 ± 2,37 66,0 ± 0,32*	73,2 ± 1,71 75,0 ± 1,35*	71,2 ± 1,25 84,0 ± 1,12*	73,5 ± 3,34 95,0 ± 1,85

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5
Фибриноген, мкмоль/л	10,2 ± 0,09 10,0 ± 0,05*	10,2 ± 0,13 10,5 ± 0,03*	10,3 ± 0,14 10,7 ± 0,04*	10,6 ± 0,18 11,2 ± 0,08
Растворимый фибрин, мкмоль/л	0,28 ± 0,01 0,28 ± 0,01*	0,26 ± 0,01 0,23 ± 0,01*	0,25 ± 0,01 0,20 ± 0,01*	0,24 ± 0,01 0,16 ± 0,01
ПДФ/Ф, нмоль/л	47,8 ± 3,74 55,2 ± 2,18	52,5 ± 3,57 59,8 ± 2,84*	52,0 ± 2,78 70,9 ± 1,64*	57,0 ± 4,41 85,0 ± 2,61
Гепарин, Е/мл	0,43 ± 0,04* 0,42 ± 0,01*	0,46 ± 0,02* 0,52 ± 0,01*	0,56 ± 0,02 0,62 ± 0,01*	0,58 ± 0,03 0,75 ± 0,02
Антитромбин Ш, %	85,0 ± 1,34 83,2 ± 0,52*	87,6 ± 1,72 88,0 ± 0,45*	88,4 ± 0,92 93,2 ± 0,41*	86,8 ± 1,52 95,6 ± 0,71
Плазмин, мм ²	7,4 ± 1,02* 7,5 ± 0,32*	7,8 ± 0,73* 11,0 ± 0,25*	9,6 ± 1,12 14,0 ± 0,50*	11,4 ± 0,60 18,0 ± 0,78
α ₂ -Макроглобулин, мкмоль/л	4,4 ± 0,04 4,5 ± 0,06*	4,3 ± 0,07 4,2 ± 0,04*	4,3 ± 0,05 4,0 ± 0,01*	4,2 ± 0,13 3,7 ± 0,02
α ₁ -Антитрипсин, мкмоль/л	44,2 ± 1,15 48,6 ± 1,53*	42,8 ± 0,86 45,3 ± 1,18*	42,4 ± 1,02 41,0 ± 0,98*	42,8 ± 0,80 37,7 ± 0,74

Примечание. Число наблюдений – 1 гр. – 40, 2 гр. – 40; * достоверное различие $p < 0,05$ с 21 днем цикла.

Таблица 4

Данные обследования иммунологического статуса у женщин с нормальным (2) и с нарушенным (1) репродуктивным циклом

Показатели	1-й день цикла	7-й день цикла	14-й день цикла	21-й день цикла
1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 ± 1,87 9,8 ± 1,32*	7,7 ± 0,87 7,2 ± 0,88*	8,1 ± 0,53 6,0 ± 1,12	7,8 ± 0,62 5,0 ± 0,72
Лимфоциты, %	21,5 ± 0,88 20,2 ± 1,38*	22,9 ± 1,24 24,1 ± 1,64*	19,7 ± 0,92 28,4 ± 1,02	24,2 ± 1,41 30,0 ± 1,46
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,48 ± 0,12* 1,98 ± 0,10*	1,76 ± 0,19* 1,73 ± 0,14*	1,59 ± 0,11* 1,70 ± 0,06*	1,89 ± 0,16 1,50 ± 0,12
CD3+, %	62,2 ± 1,24 72,5 ± 1,53	57,8 ± 1,71* 73,3 ± 1,22	59,8 ± 1,51 74,0 ± 1,09	64,8 ± 1,77 72,4 ± 0,91
CD3+, 10 ⁹ /л	0,96 ± 0,16* 1,42 ± 0,12*	1,01 ± 0,13* 1,26 ± 0,11*	0,85 ± 0,17* 1,13 ± 0,09*	1,22 ± 0,21 1,08 ± 0,07
CD20+, %	15,1 ± 0,72* 12,0 ± 0,75*	15,7 ± 0,48* 11,9 ± 0,58*	14,7 ± 0,58 10,1 ± 0,47	13,2 ± 0,67 9,6 ± 0,28
CD20+, 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01 0,23 ± 0,01*	0,27 ± 0,02* 0,19 ± 0,01*	0,23 ± 0,01 0,17 ± 0,01*	0,24 ± 0,02 0,14 ± 0,07
CD16+, %	11,0 ± 0,28 18,1 ± 0,48*	14,9 ± 0,64 16,2 ± 0,35	15,1 ± 0,68 15,0 ± 0,22	12,5 ± 0,49 15,0 ± 0,12
CD16+, 10 ⁹ /л	0,31 ± 0,02* 0,35 ± 0,02*	0,43 ± 0,03* 0,27 ± 0,01*	0,39 ± 0,06* 0,25 ± 0,01*	0,42 ± 0,04 0,22 ± 0,01
CD4+, %	50,7 ± 1,86 46,2 ± 1,48*	45,7 ± 2,16* 40,2 ± 1,54*	49,6 ± 2,52 38,3 ± 1,05*	52,4 ± 2,82 30,4 ± 1,06
CD4+, 10 ⁹ /л	0,49 ± 0,03 0,65 ± 0,02*	0,46 ± 0,04* 0,51 ± 0,03*	0,47 ± 0,02* 0,43 ± 0,01*	0,53 ± 0,06 0,32 ± 0,06*
CD8+, %	24,3 ± 0,75 16,4 ± 0,84*	23,8 ± 0,29 20,0 ± 1,07*	22,7 ± 0,68* 28,1 ± 1,02*	25,4 ± 0,27 38,0 ± 1,75
CD8+, 10 ⁹ /л	0,23 ± 0,01* 0,23 ± 0,02*	0,24 ± 0,04* 0,25 ± 0,02*	0,21 ± 0,03* 0,31 ± 0,02*	0,30 ± 0,03 0,41 ± 0,03
CD4+/CD8+	2,08 ± 0,10 2,81 ± 0,12*	1,92 ± 0,12 2,01 ± 0,15*	2,18 ± 0,14 1,41 ± 0,11*	2,06 ± 0,13 0,80 ± 0,09
Иммуноглобулины G, мкмоль/л	83,6 ± 1,27* 85,7 ± 1,38*	79,6 ± 1,02 74,5 ± 2,14*	80,6 ± 1,72 71,3 ± 1,70*	77,0 ± 1,09 68,1 ± 0,98
Иммуноглобулины A, мкмоль/л	8,1 ± 0,12 8,4 ± 0,18*	8,0 ± 0,13 8,2 ± 0,21*	7,9 ± 0,25 7,5 ± 0,28*	7,8 ± 0,34 7,1 ± 0,32

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5
Иммуноглобулины М, мкмоль/л	0,80 ± 0,04 0,82 ± 0,01*	0,84 ± 0,05 0,86 ± 0,02*	0,86 ± 0,04 0,92 ± 0,02*	0,85 ± 0,04 0,99 ± 0,01
% фагоцитоза (30')	90,1 ± 3,16 92,0 ± 2,84*	92,7 ± 2,75 86,0 ± 1,78*	94,2 ± 3,67 82,0 ± 2,44*	89,8 ± 2,18 71,0 ± 1,76
Количество активных фагоцитов, 10 ⁹ /л	3,8 ± 0,41* 5,0 ± 0,25*	3,2 ± 0,86* 3,2 ± 0,31*	2,9 ± 0,88 2,6 ± 0,42*	2,7 ± 0,57 2,0 ± 0,17*
НСТ-тест, спонтанный, %	9,8 ± 0,42 10,0 ± 0,24*	8,7 ± 0,24 7,0 ± 0,16*	10,1 ± 0,41 5,0 ± 0,12*	9,7 ± 0,32 4,0 ± 0,09*
НСТ-тест, стимулированный, %	45,7 ± 2,69 60,0 ± 2,87*	52,8 ± 3,18 35,1 ± 3,21*	61,4 ± 5,72* 20,0 ± 2,47*	46,9 ± 2,72 15,0 ± 1,12*
Индекс стимуляции,	4,6 ± 0,57 6,0 ± 0,89*	6,1 ± 0,65 5,0 ± 0,42*	6,0 ± 0,42 4,0 ± 0,64	4,8 ± 0,38 3,7 ± 0,28
ЛКБ-тест, Ед.	1,0 ± 0,01 1,4 ± 0,01*	1,1 ± 0,02 1,2 ± 0,01*	1,2 ± 0,02 1,1 ± 0,01*	1,0 ± 0,02 0,98 ± 0,01
Гемолитическая активность комплемента (СН-50%).	76,5 ± 2,74 80,0 ± 3,84*	72,8 ± 1,98 70,0 ± 2,44*	80,0 ± 3,17 50,0 ± 1,78*	70,2 ± 2,69 40,0 ± 1,48*

Примечание. Число наблюдений – 1 гр. – 40, 2 гр. – 40; *достоверное различие $p < 0,05$ с 21 днем цикла.

Следовательно, адаптация в процессе репродуктивного цикла возможна только в тесном взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины и её вегетативным статусом, что позволяет женскому организму подготовить яйцеклетку к оплодотворению, и, одновременно, слизистую оболочку матки к возможной nidации оплодотворенной яйцеклетки. В это же время осуществляется торможение иммунных реакций с реализацией вегетативного статуса, необходимого для нормального течения беременности. Центром адаптивных СПА характера являются передние ядра гипоталамуса, в частности их холинергический компонент, откуда информация направляется к вентромедиальным ядрам гипоталамуса, где интегрируется и выдается в виде результирующей.

При нормальном репродуктивном цикле в первые дни доминируют КПА. Для них характерно увеличение функции коры надпочечников и депрессия холинореактивных, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с повышением иммунной реактивности. Дальнейшее течение цикла сопровождается активацией СПА, что проявляется в активации холинореактивных структур гипоталамуса, антиоксидантного, противосвертывающего и метаболического потенциалов крови. Одновременно угнетаются иммунные процессы (снижение концентрации CD3+, CD16+, CD4+– лимфоцитов с одновременным увеличением содержания CD20+, CD8+ – лимфоцитов). Повышение Т-супрессоров приводит к торможению клеточного и активации гуморального иммунитета с угнетением неспецифической иммунной резистентности [1].

Таблица 5

Изменение фертильных факторов и белков беременности в динамике нормального (2) и измененного (1) менструального цикла

Показатели	1-й день цикла	7-й день цикла	14-й день цикла	21-й день цикла
АМГФ, нг/мл	8,1 ± 0,25* 15,3 ± 0,54*	12,0 ± 0,38* 21,8 ± 1,18*	15,2 ± 0,32 30,5,5 ± 1,19*	21,3 ± 0,19 40,2 ± 3,12
ТБГ нг/мл	4,2 ± 0,15* 10,2 ± 0,56*	6,0 ± 0,11* 12,1 ± 1,67*	10,2 ± 0,18* 15,1 ± 2,19*	12,0 ± 0,39 17,4 ± 1,83
ПАМГ-1, нг/мл	17,8 ± 1,12* 20,1 ± 0,62*	20,9 ± 1,73* 16,5 ± 0,74*	26,0 ± 1,64* 11,2 ± 0,17*	32,0 ± 0,95 10,1 ± 0,14
Кортизон, нмоль/л	405,9 ± 41,8* 498,4 ± 34,9*	379,0 ± 39,4* 328,6 ± 27,6*	321,6 ± 26,9* 301,8 ± 21,2*	230,0 ± 47,8 189,8 ± 32,7
КАФФ	0,22 ± 0,01* 0,40 ± 0,01*	0,31 ± 0,01* 0,77 ± 0,02*	0,43 ± 0,02* 1,19 ± 0,02*	0,55 ± 0,02 1,95 ± 0,08

Примечание. Число наблюдений – 1 гр. – 40, 2 гр. – 40; *достоверное различие $p < 0,05$ с 21 днем цикла.

Динамика СПА и КПА в организме беременных женщин связана с секрецией *фертильных факторов*, которые начинают активно синтезироваться с 7-го дня, и достигают максимума к 21-му дню нормального менструального цикла. Воздействуя на передние ядра гипоталамуса, они активируют холинореактивные структуры мозга. При этом начинает нарастать активность СПА, которая достигает максимума к 21 дню репродуктивного цикла, а затем начинают вновь доминировать КПА (табл. 5).

В основной группе не отмечалось динамичной смены адаптивных программ. На 7, 14, 21 дни цикла психофизиологические, метаболические, антиоксидантные, антисвертывающие и иммунологические процессы указывали на слабую активность СПА с возникновением состояния, напоминающего первый день менструального цикла. У этих женщин весь цикл продолжается как один начальный этап репродуктивного цикла.

Несостоятельность СПА снижает репродуктивные возможности женского организма, чему способствует изменение психофизиологического статуса, проявляющегося в нарушении полоролевой идентификации, снижении самооценки. В результате этого у женщин не возникает отчетливого чувства материнства, что еще в большей степени изменяет психофизиологические показатели, повышая активность КПА [2].

Заключение

Определена тесная системная связь психонейрофизиологических процессов регуляции ответной реакции организма женщин на внешние и внутренние стрессогенные факторы. Установлена значимость фертильных факторов в формировании программ адаптации, носящих реципрокный характер. Выявлены предпосылки и возможности управляющих воздействий на фазы менструального цикла, определяющие реализацию беременности. Даны предпосылки комбинированной профилактики и терапии бесплодия.

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. Восстановительная медицина: монография / под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, В.Г. Зилова. – Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. – Т. II. – 262 с.
3. Морозов В.Н. Системные механизмы адаптации при кривовоздействии и способы их коррекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тула, 1999. – 45 с.
4. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 15–17.
5. Системный анализ причин поздних гестозов и возможностей их предупреждения / К.А. Хадарцева, В.М. Морозов, Ю.В. Карасёва, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 101–103.

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. Vosstanovitel'naja medicina: Monografija / Pod red. A.A. Hadarceva, S.N. Gontareva, V.G. Zilova. – Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaja oblastnaja tipografija», 2010. T. II. 262 p.
3. Morozov V.N. Sistemnye mehanizmy adaptacii pri krio-vozdjestvii i sposoby ih korrekcii. Avtoref. dis... dokt. med. nauk. Tula, 1999. 45 p.
4. Morozov V.N., Hadarcev A.A. K sovremennoj traktovke mehanizmov stressa // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010. no. 1. pp. 15–17.
5. Hadarceva K.A., Morozov V.M., Karasjova Ju.V., Hadarcev A.A. Sistemnyj analiz pri-chin pozdnih gestozov i voz-mozhnostej ih preduprezhdenija // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009. no. 2. pp. 101–103.

Рецензенты:

Волков В.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии 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 23.04.2012.

УДК 616.5:616-053.2:632.938

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

¹Хаертдинова Л.А., ²Маланичева Т.Г.¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: khaertdinova@mail.ru;²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Казань, e-mail: imalanichev@mail.ru

Проведены исследования по изучению иммунных нарушений при atopическом дерматите, осложненном вторичной стафилококковой инфекцией, у детей. Выявлены изменения показателей В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. Установлено снижение относительного ($p < 0,001$) и абсолютного ($p < 0,05$) количества CD19⁺-В-лимфоцитов, достоверное снижение уровня Ig A ($p < 0,01$) и Ig G ($p < 0,001$), а также выраженные изменения при анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов в варианте снижения ФЧ ($p < 0,01$) и ФИ ($p < 0,001$), повышения спонтанного НСТ-теста и уменьшения стимулированного НСТ-теста ($p < 0,05$) у больных atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, по сравнению с неосложненными формами заболевания. Выявленные нарушения иммунологических показателей являются основанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит, бактериальная инфекция, иммунологические нарушения

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF COMPLICATED FORMS ATOPIC DERMATITIS SECONDARY BACTERIAL INFECTION IN CHILDREN

¹ Khaertdinova L.A., ² Malanicheva T.G.¹Kazan State Medical Academy, Kazan, e-mail: khaertdinova@mail.ru;²Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: imalanichev@mail.ru

Conducted a study on the immune disorders in atopic dermatitis complicated by secondary staphylococcal infection in children. The changes of parameters of B-cell and humoral immunity, and phagocytic activity of neutrophils. A reduction in the relative ($p < 0,001$) and absolute ($p < 0,05$) of SD19-B-lymphocytes, a significant decrease in Ig A ($p < 0,01$) and Ig G ($p < 0,001$), as well as significant changes in the analysis of indicators in the phagocytic activity of neutrophils form FCH reduction ($p < 0,01$) and FI ($p < 0,001$), increasing the spontaneous NBT-test and the reduction of the stimulated NBT-test ($p < 0,05$) in patients with atopic dermatitis complicated by staphylococcal infection, compared with uncomplicated forms of the disease. Identified violations of immunological parameters are the basis for the appointment of immunomodulators in combined therapy.

Keywords: atopic dermatitis, bacterial infection, immunological disorders

В последние годы отмечается значительный рост частоты atopического дерматита у детей, выраженная тенденция к рецидивированию, хронизации процесса и резистентности к проводимой терапии [5]. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения глюкокортикостероидов у больных с atopическим дерматитом нередко имеются вторичные бактериальные осложнения [2, 3, 4]. В развитии осложненных форм данной патологии важная роль принадлежит иммунологическим нарушениям [1, 6, 7, 8]. Поэтому характерные нарушения в иммунной системе при atopическом дерматите являются своего рода диагностическим критерием и отражают глубину поражения.

Цель исследования: изучение иммунных нарушений при atopическом дерматите, осложненном вторичной стафилококковой инфекцией у детей.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное иммунологическое обследование 32 детей с atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией. В группу сравнения вошло 35 детей, имеющих неосложненное течение atopического дерматита. Статистически значимых различий в сравниваемых группах по полу, возрасту и тяжести течения не отмечалось.

Комплексное иммунологическое обследование включало в себя оценку показателей клеточного звена иммунитета: абсолютного и относительного количества Т-(CD₃⁺) и В-лимфоцитов (CD₁₉⁺), Т-хелперов (CD₄⁺), Т-цитотоксических клеток (CD₈⁺), естественных киллерных клеток (CD₅₆⁺), соотношения CD₄⁺/CD₈⁺, гуморального звена (IgA, IgG, IgM, ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, спонтанный и стимулированный НСТ-тест).

Оценку показателей клеточного звена иммунитета проводили с использованием моноклональных антител (МКАТ) к различным CD-антигенам методом проточной цитофлюориметрии. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Mancini

(1965). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили по Г. Гашковой (1978) в реакции с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для изучения нейтрофильного фагоцитоза использовали реакцию восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Применяли методику Виксмана М., Маянского А.Н. (1983). Определяли спонтанный и стимулированный НСТ-тест (использовался стимулятор – вакцина *Ser. marseceus*). Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали суспензию *Staphylococcus aureus* с подсчетом фагоцитарного индекса (процентное содержание фагоцитирующих нейтрофилов) и фагоцитарного числа (среднее число микроорганизмов, поглощенных одним нейтрофилом).

Результаты исследования и их обсуждение

Определены средние значения иммунологических показателей в обследуемой группе, группе сравнения и контрольной группе. Анализ данных комплексного иммунологического обследования показал, что у детей, больных атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, в сопоставлении с группой сравнения выявлены более глубокие изменения показателей со стороны показателей В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета при осложненных формах атопического дерматита у детей стафилококковой инфекцией

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
CD3 ⁺ %	58,3 ± 1,8	59,4 ± 2,2
CD3 ⁺ 10 ⁹ /л	0,90 ± 0,21	0,92 ± 0,23
CD4 ⁺ %	31,8 ± 0,8	32,3 ± 1,1
CD4 ⁺ 10 ⁹ /л	0,58 ± 0,1	0,59 ± 0,2
CD8 ⁺ %	19,3 ± 2,1	19,6 ± 2,4
CD8 ⁺ 10 ⁹ /л	0,82 ± 0,12	0,83 ± 0,17
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,6 ± 0,08	1,6 ± 0,1
CD19 ⁺ %	8,3 ± 1,2***	15,2 ± 1,4
CD19 ⁺ 10 ⁹ /л	0,26 ± 0,08*	0,48 ± 0,1
CD56 ⁺ %	19,9 ± 1,5	20,2 ± 1,7

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различия между основной и группой сравнения

Анализ данных комплексного иммунологического обследования показал, что у детей, больных атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, в сопоставлении с группой сравнения выявлены более глубокие изменения показателей со стороны показателей В-клеточного

и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. Изучение показателей клеточного звена иммунитета (табл. 1) не выявило достоверных различий между основной группой и группой сравнения, $p > 0,05$. Тогда как, относительное ($p < 0,001$) и абсолютное ($p < 0,05$) количество CD19⁺-В-лимфоцитов у детей с атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, достоверно ниже, чем при неосложненных формах заболевания. В целом у пациентов основной группы снижение общего количества В-лимфоцитов отмечалось в 67,8 % случаев.

При изучении показателей гуморального звена иммунитета у больных с осложненными формами атопического дерматита (табл. 2) имело место достоверное снижение уровня Ig A ($p < 0,01$) и Ig G ($p < 0,001$) по сравнению с неосложненными формами заболевания.

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета у детей при осложненных формах атопического дерматита стафилококковой инфекцией

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Ig A г/л	0,52 ± 0,1**	0,85 ± 0,2
Ig M г/л	6,0 ± 0,2***	12,3 ± 0,3
Ig G г/л	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,4
ЦИК ед.оп.пл	0,048 ± 0,005	0,046 ± 0,005

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различия между основной и контрольной группами.

Выраженные изменения установлены при анализе показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 3). Так, у пациентов основной группы, в сопоставлении с группой сравнения отмечалось достоверное снижение ФЧ ($p < 0,01$) и ФИ ($p < 0,001$). Выявлено также повышение спонтанного НСТ-теста и уменьшение стимулированного НСТ – теста ($p < 0,05$).

Активация спонтанного НСТ-теста вероятно обусловлена стимуляцией полиморфноядерных лимфоцитов бактериальной флорой. Снижение показателей индуцированного НСТ-теста может быть обусловлено стойким угнетением активности нейтрофильного гранулоцита. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что у больных с атопическим дерматитом, осложненным вторичной стафилококковой инфекцией, отмечается выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов с нарушением метаболического потенциала

и функционального резерва клетки с развитием депрессии нейтрофильных фагоцитов. В целом, у пациентов основной группы фагоцитарные дисфункции имели место в 75 % случаев.

Таблица 3

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов при atopическом дерматите у детей, осложненном стафилококковой инфекцией

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
ФИ%	28,6 ± 1,2**	36,3 ± 1,5
ФЧ	2,3 ± 0,05***	6,2 ± 0,09
НСТ сп-тест %	19,6 ± 1,2*	14,8 ± 1,3
НСТ ст-тест %	33,2 ± 1,5*	40,2 ± 1,6

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различия между основной и контрольной группами.

Закключение

Таким образом, можно предположить, что в основе развития вторичной стафилококковой инфекции при atopическом дерматите у детей лежат нарушения В-клеточного, гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Это выражается в снижении общего количества CD19⁺ В-лимфоцитов, IgA и IgG и фагоцитарными дисфункциями, проявляющимися в угнетении фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и стимулированного НСТ-теста.

Выявленные нарушения иммунологических показателей у детей, страдающих atopическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией, являются основанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии, направленной на стимуляцию В-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

Список литературы:

1. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / А.А. Баранов, В.А. Ревякина, Н.Г. Короткий, И.И. Балаболкин. – М., 2004. – 104 с.
2. Градинаров А.М., Ширшиков А.А., Новожилова Е.П. Особенности колонизации организма детей при atopическом дерматите // Atopический дерматит-2000: материалы междунар. конф. – Екатеринбург, 2000. – С. 24–26.

3. Маланичева Т.Г. Atopический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией / Т.Г. Маланичева, Л.А. Хаертдинова, С.Н. Денисова. – Казань: Медицина, 2007. – 144 с.

4. Мокроносова М.А. Влияние Staphylococcus aureus и дрожжеподобных грибов на течение atopического дерматита: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 227 с.

5. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – №1. – С. 34–39.

6. Смолкин Ю.С. Atopический дерматит и иммунный ответ на суперантиген Staphylococcus aureus // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – №4. – С. 7–9.

7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.

8. Abeck O., Strom K. Optimal management of atopie dermatitis // Am. Clin. Dermatol. – 2001. – Vol. 45(1). – P. 41–46.

References

1. Baranov A.A., Revyakina V.A., Korotky N.G., Balabolkin I.I. Atopichesky dermatit i infekcii kogi u detey: diagnostika, lechenie i profilaktika [Atopie dermatitis and skin infections in children: diagnosis, treatment and prevention]. Moscow, 2004. 104p.
2. Gradinarov A.M., Shirshikov A.A., Novozhilov E.P. Osobennosti kolonizatsii organizma detei pri atopicheskom dermatite (Atopie Dermatitis 2000: Materials of Intern. Conference). Ekaterinburg, 2000. pp. 24–26.
3. Malanicheva T.G., Khaertdinova L.A., Denisova S.N. Atopichesky dermatit u detey, oslozhnennyy vtorichnoy infekciey [Atopie dermatitis in children, complicated by secondary infection]. Kazan: Medicine, 2007. 144 p.
4. Mokronosova M.A. Influence of Staphylococcus aureus and yeast-like fungi in the course of atopie dermatitis: diss doctor of med.sciences. Moscow, 1999. 227 p.
5. Smirnova GI. Sovremennye podhodue k lecheniy i rehabilitatsii atopicheskogo dermatita, oslozhnennogo vtorichnoy infekciey – Allergy and Immunology in Pediatrics, 2004, no 1. pp. 34–39.
6. Smolkin Yu.S. Atopichesky dermatit i immunnuy otvet na superantigen Staphylococcus aureus – Allergy and Immunology in Pediatrics, 2004. no 4 pp.7–9.
7. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennyy predstavleniy o zacite organizma ot infekcii – Immunology, 2000. no 1. pp. 61–64.
8. Abeck O., Strom K. Optimal management of atopie dermatitis Am. Clin. Dermatol. 2001. Vol. 45 (1). pp. 41–46.

Рецензенты:

Файзуллина Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань;

Хакимова Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.

УДК 616.24-006.6-02:577.2

МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РИБОСОМНЫХ ГЕНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹Храмцов А.В., ¹Иванов В.П., ¹Трубникова Е.В., ¹Стабровская Н.В.,

²Бачинский О.Н., ¹Кохтенко Е.В.

¹Курский государственный университет, НИЛ «Генетика», Курск, e-mail: kurskgu@kursk-uni.ru;

²Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская больница №6», Курск, e-mail: gb6kursk@yandex.ru

В работе представлены результаты изучения основных показателей функциональной активности рибосомных генов, а именно: функциональной активности по 10 хромосомам, по хромосомам групп D и G, числу ассоциаций хромосом, количеству хромосом в ассоциациях и количеству активных рибосомных цистронов. Данные показатели были исследованы у лиц, больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в сравнении с группой контроля. Установлено, что функциональная активность рибосомных генов по таким показателям, как число ассоциаций хромосом, ассоциативный индекс и активность по 10 хромосомам, была завышена в группе больных ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой. В исследовании приводится многообразие методов многомерного анализа данных с целью выявления наиболее ценных прогностических показателей, вовлеченных в патогенез хронической болезни легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, функциональная активность рибосомных генов, корреляции

MULTIVARIABLE ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF RIBOSOMAL GENES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Khramtsov A.V., ¹Ivanov V.P., ¹Trubnikova E.V., ¹Stabrovskaya N.V.,

²Bachinskiy O.N., ¹Kokhtenko E.V.

¹Kursk State University, Research laboratory of «Genetics», Kursk, e-mail: kurskgu@kursk-uni.ru;

²Oblasnoe budgetary institution of health «Kursk City Hospital № 6», Kursk, e-mail: gb6kursk@yandex.ru

This work shows the results of studying the main indicators of functional activity of ribosomal genes such as the functional activity of 10 chromosomes, chromosomes in groups D and G, the number of associations of chromosomes, the number of chromosomes in associations and the number of active ribosomal cistrons. These indicators were studied among people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with the control group. The functional activity of ribosomal genes in such indicator are the number of chromosomes, associative index and active 10 chromosomes is less in COPD patients group than in the control group. In the investigation there is a variety of methods of multivariable dates for analysis purpose of which to show the most valuable prognostic indicators involved in the pathogenesis of chronic lung disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, functional activity of ribosomal genes, correlations

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких, наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30 % среди всех других форм патологии человека. Всемирная организации здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, широко распространенным как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. В то же время ожидается снижение уровня летальности от

инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза и т.д. [5].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризующееся не полностью обратимой бронхиальной обструкцией. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с абнормальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы, причем основной причиной которого является курение. Хотя ХОБЛ поражает легкие, она также приводит к значимым системным проявлениям [1].

Важной особенностью условий возникновения ХОБЛ у конкретного индивидуума

является длительное (исчисляемое порой десятилетиями) действие этиологических факторов (факторов риска). К внешним факторам риска относятся табакокурение, социально-экономический статус, профессия, загрязнение окружающей среды, рецидивирующая бронхолегочная инфекция, перинатальная патология и детские болезни, питание. К внутренним факторам относятся генетическая предрасположенность, пол, бронхиальная гиперреактивность, гипериммуноглобулинемия E, бронхиальная астма. При этом обычно совместное действие и внутренних, и внешних факторов формирует заболевание [2, 6].

Хроническая обструкция легких, как и любое мультифакториальное заболевание, характеризуется не только разнообразием этиологических факторов, но и рядом патогенных показателей, составляющих ее основу. Со стороны функционирования рибосомального аппарата клетки, данная патология мало изучена. Рибосомные гены содержат наследственную информацию о рибосомах, которые, в свою очередь, обеспечивают синтез белка. Интенсивность синтеза белка влияет на пролиферацию клеток, которая, в свою очередь, определяет скорость роста тканей. Геномная доза рибосомных генов определяет потенциальные возможности общей интенсивности синтеза белков в клетке [3]. Недостаточность изучения вовлеченности вышеперечисленных факторов в патогенез ХОБЛ определило проведение настоящего исследования.

Целью нашего исследования являлось изучение основных показателей функциональной активности рибосомных генов (ФАРГ), а также характер их взаимосвязей при хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили лимфоциты 186 лиц, страдающих хронической обструкцией легких в возрасте от 50 до 70 лет и контрольной группы в числе 53 практически здоровых лиц, жителей города Курска и Курской области. Средний возраст лиц, страдающих ХОБЛ, составил $63,25 \pm 3,21$. Среди обследованных женщины составили 42,11 %, мужчины 57,89 %.

Метафазные пластики получали путем культивирования лимфоцитов периферической крови по стандартной методике [4]. Фиксацию проводили на 72 часу культивирования, после чего окрашивали раствором нитрата серебра. Активность рибосомных генов оценивали визуально полуколичественным способом и выражали в условных единицах (усл. ед.).

Активность рибосомных генов определяли по интенсивности окраски серебром ядрышкообразующих районов индивидуальных акроцентрических хромосом (13–15 D и 21, 22 G). Для каждого индивидуума анализировали 20 метафазных пластинок. Визуальная

оценка этого показателя производилась по 5-балльной системе, согласно критериям, предложенным в лаборатории общей цитогенетики РАМН: «0» баллов – окраска отсутствует; 1 балл – окраска слабая (зерно серебра много меньше ширины хроматиды); 2 балла – средняя окраска (зерно серебра примерно соответствует ширине хроматиды); 3 балла – интенсивная окраска (зерна серебра больше ширины хроматиды); 4 балла – высокоинтенсивная окраска (зерна серебра, выпавшие на каждой хроматиде, значительно шире ее и слипаются, вместе образуя общий конгломерат). Также отдельно оценивалась активность рибосомных генов, расположенных в хромосомах группы D и группы G. Число активных рибосомных цистронов (RC) определяли по количеству окрашенных хромосом. Подсчитывали число ассоциаций акроцентрических хромосом на одну клетку и число хромосом, вступивших в ассоциации.

Для выбора методов статистического анализа проводилась проверка на нормальность распределения признака. Для этого использовали критерий Шапиро-Уилка, при $p < 0,05$. Так как в большинстве случаев значение p было больше критического, то при описании количественных признаков использовали параметры распределения, отличного от нормального: среднее значение, стандартную ошибку среднего значения, минимальное и максимальное значение признака, медиану, интервал варьирования признаков. Для оценки сложного взаимодействия характеристик проводили расчет коэффициентов корреляций по Спирману (r), являющиеся мерой линейной связи признаков, а также линейно-дискриминантной функции (ЛДФ).

Результаты исследования и их обсуждение

Основные показатели комплекса функциональной активности рибосомных генов у больных с ХОБЛ и контрольной группы представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Средний показатель суммарной функциональной активности рибосомных генов по 10 хромосомам у больных с ХОБЛ составил $19,49 \pm 2,00$ у.е. (95 % CI 19,20–19,78 у.е.), варьировался от 15,28 до 24,84 у.е. Значение медианы (Me = 19,45 у.е.) практически совпадало со средним значением и находилось посередине межквартильного интервала ($Q_{25} = 18$ у.е., $Q_{75} = 20,80$ у.е.). При сравнении с медианным показателем контрольной выборки статистически значимых различий не обнаружено, хотя значение p было очень близко к критическому уровню ($Z = 1,78$, $p = 0,08$). При анализе характера распределения признака также наблюдалась относительная гомогенность ($p = 0,07$).

Показатель активности рибосомных генов по хромосомам группы D у больных с ХОБЛ был равен $11,62 \pm 1,66$ у.е. (95 % CI 11,34–11,91 у.е.), варьировался от 6,90 до 16,20 у.е. и почти совпадал с медианным значением (Me = 11,69 у.е.). Статистически значимых отклонений от популяционных характеристик ни при сравнении медиан ($Z = 0,62$, $p = 0,54$), ни при анализе дис-

персии ($p = 0,77$) выявлено не было. Также их не было и при сравнительном анализе функциональной активности рибосомных генов по хромосомам группы G, средний показатель которой составил $7,84 \pm 1,55$ у.е. (95% CI 7,58–8,11 у.е.) и был ниже значе-

ния медианы ($Me = 7,95$ у.е.). Медиана занимала срединное положение относительно квартильных значений ($Q25 = 7,00$ у.е., $Q75 = 8,80$ у.е.). Критерий Манна–Уитни составил $Z = 1,52$, при $p = 0,13$ и при сравнении дисперсии $p = 0,20$.

Таблица 1

Основные показатели ФАРГ при ХОБЛ

Признак	Mean $\pm$ Std.dev.	CI –95–95 %	Min	Max	Q25	Me	Q75
10 Ag	$19,49 \pm 2,00$	19,20–19,78	15,28	24,84	18,00	19,45	20,80
D	$11,62 \pm 1,66$	11,34–11,91	6,90	16,20	10,67	11,69	12,65
G	$7,84 \pm 1,55$	7,58–8,11	2,50	11,50	7,00	7,95	8,80
RC	$8,76 \pm 0,64$	8,65–8,87	6,90	10,00	8,30	8,80	9,20
AsCr	$0,90 \pm 0,34$	0,84–0,95	0,00	1,70	0,67	0,90*	1,08
CrAs	$2,66 \pm 0,64$	2,55–2,77	0,00	4,50	2,20	2,67	3,00
AssInd	$68,68 \pm 21,32$	65,06–72,29	0,00	100,00	55,00	70,00*	80,00

Примечания: * $p < 0,05$, 10Ag-суммарная ФАРГ по 10 хромосом; D – показатель ФАРГ по D-хромосомам; G – показатель ФАРГ по G-хромосомам; RC – количество рибосомных цистронов; AsCr – количество ассоциаций хромосом; CrAs – количество хромосом в ассоциациях; AssInd – ассоциативный индекс.

Таблица 2

Основные показатели ФАРГ контрольной группы

Признак, группа	Mean $\pm$ Std.dev.	CI –95–95 %	Min	Max	Q25	Me	Q75
10 Ag*	$19,15 \pm 1,91$	18,92–19,39	14,85	25,90	17,75	19,00	20,55
D*	$11,58 \pm 1,41$	11,40–11,75	8,40	15,90	10,45	11,45	12,45
G	$7,64 \pm 1,44$	7,46–7,82	4,10	10,80	6,80	7,50	8,85
RC	$8,69 \pm 0,69$	8,60–8,78	6,50	10,00	8,25	8,70	9,20
AsCr*	$0,67 \pm 0,30$	0,63–0,71	0,00	1,60	0,50	0,65	0,85
CrAs*	$2,51 \pm 0,75$	2,39–2,64	0,00	4,00	2,00	2,60	3,00
AssInd*	$53,24 \pm 23,41$	49,31–57,16	0,00	100,0	40,00	50,00	70,00

Примечания: * $p < 0,05$, 10Ag-суммарная ФАРГ по 10 хромосом; D – показатель ФАРГ по D-хромосомам; G – показатель ФАРГ по G-хромосомам; RC – количество рибосомных цистронов; AsCr – количество ассоциаций хромосом; CrAs – количество хромосом в ассоциациях; AssInd – ассоциативный индекс.

Средний показатель количества активных рибосомных цистронов у больных с ХОБЛ составлял $8,76 \pm 0,64$ (95% CI 8,65–8,87), незначительно отклонялся от медианного показателя ($Me = 8,60$) и не отличался от количества активных рибосомных цистронов в контрольной выборке ($Z = 1,13$, при $p = 0,26$). Также относительно данных контроля у больных не были смещены ни границы нижнего и верхнего квартилей, ни значение минимального показателя ($p = 0,33$).

Усреднённое количество ассоциаций акроцентрических хромосом у больных с ХОБЛ составило $0,90 \pm 0,34$ (95% CI 0,84–0,95) на клетку, варьировалось от полного отсутствия до 1,70. Значение медианы ($Me = 0,90$) совпадало со средним значением и практически не отклонялось ни к одному

из квартилей ($Q25 = 0,67$ и $Q75 = 1,08$). При сравнении с контрольной выборкой установлены статистически значимые различия как для медианных значений ($Z = 6,40$, при $p = 0,0001$), так и для характеристик дисперсии ($p = 0,0001$).

Ассоциативный индекс хромосом в клетках больных с ХОБЛ был равен $68,68 \pm 21,32$ % (95% CI 65,06–72,29%), медиана ($Me = 70$ %) была смещена в большую от среднего значения сторону ($Q25 = 55$ и $Q75 = 80$), а результаты сравнения с контрольной выборкой повторяли таковые по данным количества ассоциаций акроцентрических хромосом: медианный показатель был больше у больных с ХОБЛ ($Z = 5,36$, при $p = 0,0001$), также отличались и границы варьирования ($p = 0,0004$).

Среднее количество ассоциирующих хромосом на клетку составляло $2,66 \pm 0,64$ (95% CI 2,55-2,77), совпадало с медианным значением ($Me = 2,67$) и варьировалось от 0 до 4,5 взаимодействующих хромосом. Сравнительный с контрольной выборкой анализ распределения количества хромосом в ассоциациях показал наличие различий между группами, но принятого для исследования статистически значимого уровня они не достига-

ли ($p = 0,08$). Также статистически значимых различий не выявлено и при сравнении медиан двух групп ($Z = 1,33$, при $p = 0,19$).

Многомерный анализ показателей комплекса функциональной активности рибосомных генов у больных с ХОБЛ и контрольной группы позволил получить значения парных коэффициентов корреляции и установить следующие статистические взаимосвязи (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Статистически значимые коэффициенты корреляций в группе больных ХОБЛ

	age R	10 Ag	D	G	RC	AsCr	CrAs	AssInd
age R	1,00							
10 Ag	-0,11	1,00						
D	-0,18*	0,62*	1,00					
G	0,01	0,54*	-0,32*	1,00				
RC	-0,04	0,58*	0,38*	0,30*	1,00			
AsCr	-0,10	0,26*	0,17*	0,13	0,23*	1,00		
CrAs	-0,11	0,13	0,03	0,13	0,17	0,56*	1,00	
AssInd	-0,08	0,19*	0,08	0,15	0,12	0,81*	0,35*	1,00

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 4

Статистически значимые коэффициенты корреляций в группе контроля

	age R	10 Ag	D	G	RC	AsCr	CrAs	AssInd
age R	1,00							
10 Ag	0,02	1,00						
D	-0,05	0,65*	1,00					
G	0,06	0,67*	-0,12	1,00				
RC	-0,26*	0,53*	0,34*	0,35*	1,00			
AsCr	0,22*	0,13	0,07	0,10	0,01	1,00		
CrAs	0,14	-0,02	-0,03	0,00	-0,20*	0,66*	1,00	
AssInd	0,23*	0,13	0,00	0,17*	-0,08	0,90*	0,53*	1,00

Примечание. * $p < 0,05$.

Так, в отличие от контрольной выборки, показатель возраста коррелировал только с одной из рассматриваемых цитогенетических характеристик – с уровнем ФАРГ по хромосомам группы D, связь имела отрицательную направленность и невысокую выраженность ($R = 0,18$). В то время как связи суммарного уровня ФАРГ по 10 хромосомам дублируют аналогичные связи в контрольной группе, незначительно варьируют по степени выраженности: уровень сопряженности с показателем ФАРГ по хромосомам группы D был практически одинаков с контрольной группой ($R = 0,62$), уровень сопряженности с показателем ФАРГ хромосом группы G был ниже данных контроля и коэффициент корреляции составлял $R = 0,54$,

вклад в общий уровень ФАРГ количества активных рибосомных цистронов был выше, чем в контроле ($R = 0,58$). Наблюдалась статистически значимая взаимосвязь с количеством ассоциаций акроцентрических хромосом ($R = 0,26$), которой не было в контрольной группе. В отличие от контрольной группы показатель количества ассоциаций акроцентрических хромосом коррелировал с количеством активных рибосомных цистронов ($R = 0,23$) и с показателем уровня ФАРГ по хромосомам группы D ($R = 0,17$). В то же время показатель количества хромосом в ассоциациях, в отличие от контрольной группы, образовывал статистически значимую взаимосвязь лишь с одним признаком – количеством ассоциирующих хромосом ($R = 0,56$).

Изменения в структуре цитогенетических показателей, а также разницу в характере корреляционных взаимосвязей рассматриваемых признаков на статистически значимом уровне подтверждают результаты проведенного дискриминантного анализа. В частности видно, что при ХОБЛ наиболее ценными признаками являются число ассоциаций хромосом, число хромосом в ассоциациях и количество рибосомных цистронов. Критерий Фишера составил 17,03, что значительно превышает теоретически ожидаемый показатель при данных степенях свободы, $F_{\text{табл}} = 3,78$ (табл. 5).

Таблица 5

Величина ЛДФ количественных характеристик ФАРГ больных ХОБЛ и контрольной группы ($F(3,271) = 17,03$, $p < 0,00002$)

Цитогенетические показатели	Ценность признака	p-level
AsCr	45,55	0,0001
CrAs	6,99	0,0087
RC	4,17	0,0427

Заключение

Рибосомные гены на молекулярном уровне обеспечивают работу белоксинтезирующего аппарата клетки. Интенсивность влияет на пролиферацию клеток, которая, в свою очередь, определяет скорость роста и восстановление клеток, тканей, органов, что определяет физиологические регенерационные возможности организма. Можно полагать, что потенциальная возможность любой ткани, и в частности легочной, к регенерации в значительной степени зависит от функциональной активности рибосомных генов.

В результате проведенного исследования, в группе больных ХОБЛ было выявлено увеличение функциональной активности рибосомных генов по таким показателям, как число ассоциаций акроцентрических хромосом и ассоциативный индекс, тогда как в группе контроля данные показатели были значительно ниже. ФАРГ по 10 хромосомам в группе больных ХОБЛ также характеризовалась повышенными значениями, в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, полученные результаты отражают закономерность, согласно которой многие показатели функциональной

активности рибосомных генов у больных хроническим бронхитом отличаются повышенными значениями, нежели чем в группе контроля. Вероятно, данная закономерность может отражать сопротивление организма на возрастающее число патогенных клеток легочной ткани, которые стимулируют процессы регенерации и восстановления клеток через повышение белоксинтезирующей способности.

Работа выполнена в рамках ГК №16.740.11.0746 от 21 октября 2011 г.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 104–116.
2. Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы // Пульмонология. – 2007. – №6. – С. 5–11.
3. Особенности клинических проявлений мультифакториальных заболеваний (язвенной болезни, миомы матки, злокачественных лимфом) и модифицирующие эффекты рибосомных генов: монография / В.П. Иванов, Е.В. Трубникова, И.О. Колчанова, О.Ю. Бушуева. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. – 420 с.
4. Современные проблемы в клинической цитогенетике / под ред. Н.П. Кулешова. – М.: Высш. шк., 1991. – 163 с.
5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – №2. – С. 5–14.
6. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 5–9.

References

1. Avdeev S.N. *Pulmonologiya*, 2007, no. 2, pp. 104–116.
2. Vasileva O.S. *Pulmonologiya*, 2007, no. 6, pp. 5–11.
3. Ivanov V.P. *Osobennosti klinicheskikh proyavleniy multifaktorialnykh zabolevaniy (yazvennoybolezni, miomymatki, zlokachestvennykh limfom) imodifitsiruyuschie efekty ribosomnykh genov* (Clinical manifestations of multifactorial diseases (peptic ulcer, myoma of uterus, malignant lymphoma) and modifying effects of ribosomal genes). Kursk, 2008. 420 p.
4. Kuleshov N.P. *Sovremennye problem v klinicheskoytsitogenetike* (Modern problems in clinical cytogenetic). Moscow, 1991. 163 p.
5. Chuchalin A.G. *Pulmonologiya*, 2008, no. 2, pp. 5–14.
6. Shmelev E.I. *Pulmonologiya*, 2007, no. 2, pp. 5–9.

Рецензенты:

Полоников А.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Королев В.А., д.б.н., доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 30.04.2012.

УДК 616. 381 – 008. 718 – 06: 616. 346. 2 – 089. 87] – 055. 26

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ИСХОДЫ АППЕНДЕКТОМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Шапкин Ю.Г., Маршалов Д.В., Ливадный Г.В., Петренко А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов, e-mail: MarshalD@meil.ru

Проведен анализ взаимосвязи исхода аппендэктомии у беременных и уровня внутрибрюшной гипертензии в периоперационном периоде. Учитывался метод аппендэктомии: открытая и лапароскопическая аппендэктомия. Частота периоперационных осложнений у беременных с острым аппендицитом зависели от исходного внутрибрюшного давления (ВБД) и метода аппендэктомии. Между исходом операции и величиной ВБД выявлена сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,78$). Степень внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) была связана как с тяжестью воспалительного процесса в брюшной полости, так и со сроком гестации, на котором развился острый аппендицит. Так как при лапароскопии возрастает уровень ВБГ, сам метод является фактором риска осложненного исхода операции. Величина ВБД может служить дополнительным диагностическим критерием выбора хирургической тактики лечения острого аппендицита у беременных.

Ключевые слова: аппендэктомия, беременность, внутрибрюшная гипертензия, осложнения

INFLUENCE OF LEVEL OF THE INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ON OUTCOMES OF THE APPENDECTOMY AT PREGNANT WOMEN

Shapkin U.G., Marshalov D.V., Livadnuu G.V., Petrenko A.P.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: MarshalD@meil.ru

The article analyzes of the relationship outcome appendectomy in pregnant women and the level of intra-abdominal hypertension (IAH) in the perioperative period. Taken into account the method of appendectomy: open or laparoscopic appendectomy. The frequency of perioperative complications in pregnant women with acute appendicitis were dependent on the initial intra-abdominal pressure (IAP) and the method of appendectomy. Between the outcome of the operation and the value of IAP revealed a strong positive correlation ($r = 0,78$). The degree of IAH has been associated with both the severity of inflammation in the abdominal cavity, and with gestational age, which developed acute appendicitis. Since laparoscopy increases the level of IAH, the method itself is a risk factor for adverse outcome operations. The value of IAP can serve as an additional diagnostic criterion for the choice of surgical treatment of acute appendicitis in pregnant women.

Keywords: appendectomy, pregnancy, intra-abdominal hypertension, complications

Острый аппендицит при беременности остается одной из самых спорных диагностических и лечебных проблем, угрожающей жизни матери и плода [5]. После аппендэктомии у беременных акушерские и хирургические осложнения встречаются в 13–17% наблюдений [6, 7, 12].

Высокая частота осложнений при аппендиците у беременных обусловлена не только трудностями диагностики, но и неадекватной хирургической тактикой ведения пациентки, заключающейся в неверном выборе метода операции.

Одним из главных достижений современной хирургии является малоинвазивное направление. Под термином малоинвазивной хирургии понимается комплекс оперативных вмешательств, выполняемых с помощью специальных инструментов и методов визуального контроля, значительно уменьшающих размер операционной раны и травматичность операции. Одним из этих методов является лапароскопическая аппендэктомия. Тем не менее потенциальный риск развития осложнений лапароскопического вмешательства для

матери и плода оставляет использование лапароскопии у беременных дискуссионным вопросом.

Вероятность осложнений особенно высока в течение первой недели после операции [4, 5]. В связи с этим авторы считают необходимым дальнейшее изучение патофизиологических изменений, вызываемых лапароскопическим вмешательством во время беременности.

Вместе с тем вышедшее в 2011 году клиническое руководство по диагностике, лечению и использованию лапароскопии при хирургической патологии во время беременности рекомендует применение эндоскопических методов лечения аппендицита на любом сроке беременности, но при строгом соблюдении разработанных американским обществом гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)) клинических рекомендаций [10].

Одним из основных и при этом не решенных вопросов, остается уровень допустимого ВБД при создании пневмопе-

ритонеума. В документе даны различные рекомендации к выполнению лапароскопии, некоторые авторы защищают лапароскопию без инсуфляции CO_2 ввиду высокой частоты осложнений, обусловленных ВБГ [9], другие указывают на трудности визуализации в отсутствие пневмоперитонеума, но рекомендуют придерживаться ВБД не более 12 мм рт. ст. [11, 14], их оппоненты указывают на безопасность ВБД до 15 мм рт. ст. [13]. Такая вариабельность рекомендаций, возможно, обусловлена различиями результатов лапароскопии в разнородных по конституциональному, акушерскому и хирургическому статусу пациенток. И, очевидно, что определяющее значение в этом имеет исходный уровень ВБД у беременной. При этом нужно отметить, что уровень ВБД с увеличением срока гестации в популяции беременных возрастает неодинаково [2, 3].

Возможно, что уровень ВБД может являться информативным прогностическим критерием исхода операции и учитываться при выборе метода аппендэктомии у данной категории больных.

Цель исследования: изучить периперационную динамику внутрибрюшного давления при различных методах оперативного лечения острого аппендицита у беременных, провести анализ взаимосвязи внутрибрюшной гипертензии и возникающих осложнений.

Исходный уровень внутрибрюшного давления (мм рт.ст.) в зависимости от клинко-морфологической формы аппендицита и срока беременности ($M \pm m$)

Клинко-морфологическая форма острого аппендицита	Триместр беременности		
	I	II	III
Катаральная	$6,45 \pm 0,41$	$10,50 \pm 0,79$ ($< 0,05$ I–II)	$15,00 \pm 0,00$ ($< 0,001$ I–III)
Флегмонозная	$6,55 \pm 1,02$	$10,86 \pm 1,06$ ($< 0,05$ I–II)	$19,00 \pm 0,55$ ($< 0,05$ К–Ф) ($< 0,001$ I–III) ($< 0,001$ II–III)
Гангренозно-перфоративная (местный перитонит)	$10,71 \pm 0,78$ ($< 0,05$ Ф–Г) ($< 0,01$ К–Г)	$16,00 \pm 0,58$ ($< 0,05$ Ф–Г) ($< 0,01$ К–Г) ($< 0,01$ I–II)	$22,33 \pm 0,88$ ($< 0,05$ Ф–Г) ($< 0,01$ К–Г) ($< 0,001$ I–III) ($< 0,01$ II–III)
Гангренозно-перфоративная (распространенный перитонит)	-	-	24,00

Примечания: I–II, II–III и I–III – достоверность различий между триместрами; К–Ф, Ф–Г, К–Г – достоверность различий между клинко-морфологической формой острого аппендицита в каждом триместре.

В I триместре уровень ВБД у пациенток с флегмонозной формой практически не отличался от показателей группы с катаральной формой ($t = 0,082$; $p = 0,9357$), а уровень ВБД женщин с гангренозно-пер-

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 беременных. Средний возраст женщин составил 24 года (от 16 до 37 лет). В зависимости от метода аппендэктомии все пациентки были разделены на две группы. I группу составили 32 беременные, перенесшие открытую аппендэктомию. II группа состояла из 28 беременных, перенесших лапароскопическую аппендэктомию.

Катаральный аппендицит был выявлен у 38,3% беременных, деструктивная форма диагностирована в 61,7% случаев, из них флегмонозный аппендицит у 38,3%, гангренозно-перфоративный с местным перитонитом – 21,7%, гангренозно-перфоративный с развитием распространенного гнойного перитонита констатирован у 1 пациентки (1,66%). В работе использована клинко-морфологическая классификация острого аппендицита, разработанная В.И. Колесовым [1]. Острый аппендицит в I триместре встречался в 48,3% случаев, во II триместре в 33,4 и 18,3% в III триместре.

Оценку ВБД осуществляли с помощью системы «Unometerabdompressure» фирмы «Unomedical» через мочевого пузырь по M.L. Cheatham (1999) [8].

Статистическая обработка данных клинического исследования проведена с использованием прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows». Достоверность различий между группами по каждому признаку оценивали по уровню значимости p . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что до операции у беременных величина ВБД зависела от клинко-морфологической формы аппендицита и срока гестации (таблица).

форативной формой и развитием местного перитонита превысил показатели пациенток с катаральной формой на 39,8% ($t = 3,966$; $p = 0,0011$) и на 38,8% ($t = 2,859$; $p = 0,0114$) больных с флегмонозным ап-

пендицитом. Во II триместре уровень ВБД при флегмонозной форме, так же, как и в I триместре, от средних значений ВБД при катаральном аппендиците достоверно не отличался ($t = 0,263$; $p = 0,7960$), и был достоверно выше при развитии местного перитонита: по сравнению с катаральной формой на 34,4 % ($t = 3,723$; $p = 0,0058$) и на 32,1 % ($t = 3,041$; $p = 0,0160$) по сравнению с флегмонозной.

В III триместре (28–35 неделя гестации) среднее значение ВБД у пациенток с флегмонозной формой стало достоверно выше, чем у беременных с катаральным аппендицитом – на 21 % ($t = 3,223$; $p = 0,0234$). При развитии местного перитонита уровень ВБД по сравнению с показателями в группе с катаральным аппендицитом достоверно возрос на 32,8 % ($t = 6,053$; $p = 0,0090$), по сравнению с флегмонозным аппендицитом на 14,9 % ($t = 2,768$; $p = 0,0325$). В одном случае беременная была оперирована по поводу распространенного перитонита, исходный уровень ВБД у этой больной соответствовал III степени внутрибрюшной гипертензии – 24 мм рт. ст.

Анализ зависимости ВБД от сроков гестации также выявил достоверные различия по данному параметру. Так, величина ВБД при катаральной форме аппендицита в I триместре отличалась от показателя в II триместре на 38,6 % ($t = 3,748$; $p = 0,014$), а III – на 57 % ($t = 5,493$; $p = 0,0002$). Уровень ВБД в III триместре превышал среднее значение данного показателя во II триместре на 30 %, однако статистически достоверно не отличался ($t = 2,179$; $p = 0,0544$). При флегмонозной форме различия между всеми триместрами были достоверно значимыми. Уровень ВБД в I триместре на 39,7 % ($t = 2,848$; $p = 0,0116$) был ниже по сравнению со II, и на 65,5 % ($t = 7,781$; $p = 0,0000$) по сравнению с III триместром. Показатели II и III триместра отличались на 42,8 % ($t = 5,900$; $p = 0,0002$). У пациенток с гангренозно-перфоративной формой и местным перитонитом уровень ВБД в I триместре достоверно отличался от показателей группы с данной клинко-морфологической формой аппендицита во II триместре на 33,1 % ($t = 3,602$; $p = 0,0070$) и 52,0 % ($t = 7,772$; $p = 0,0001$) по сравнению с III триместром. Различия среднего значения ВБД между III и II триместром составили 28,3 % ($t = 5,239$; $p = 0,0063$).

Согласно критериям синдрома внутрибрюшной гипертензии (рекомендации Всемирного Общества по Синдрому Интраабдоминальной Гипертензии – WSACS) в нашем исследовании I степень ВБГ отмечалась, на-

чиная с I триместра, у 4 беременных (20%) с развитием деструктивной формы аппендицита и перфорацией червеобразного отростка. Уровень ВБД при этом достигал 15 мм рт. ст. Медиана ВБД у беременных до 14 недель гестации равнялась 7 мм рт. ст., что соответствует нормальным значениям ВБД для I триместра беременности.

II степень ВБГ регистрировалась со II триместра беременности при развитии местного перитонита – 2 пациентки (6,89%), максимальный уровень ВБД в этих случаях достигал 17 мм рт. ст. У 10 (34,48%) пациенток со сроком гестации от 14 до 27 недель уровень ВБД не достигал 11 мм рт. ст., при этом медиана для всех больных II триместра достигала 11,7 мм рт. ст.

III степень ВБГ отмечалась исключительно в III триместре беременности – 4 пациентки (36,36%) при развитии перитонита. Максимальный уровень ВБД наблюдался при тяжелой степени воспалительного процесса в брюшной полости и достигал 24 мм рт. ст. Медиана ВБД в III триместре равнялась 20 мм рт. ст.

Таким образом, уровень ВБД связан как с тяжестью воспалительного процесса в брюшной полости, так и со сроком гестации, на котором развился острый аппендицит.

Проведение корреляционного анализа зависимости тяжести осложнений от исходного уровня ВБД выявило наличие между этими переменными средней положительной связи ($r = 0,64061$; $p = 0,0001$).

Таким образом, повышенное внутрибрюшное давление являлось достоверным неблагоприятным прогностическим признаком развития периоперационных осложнений и позволяло судить о степени тяжести состояния пациентов.

Для определения возможности использования показателя ВБД в качестве критерия, влияющего на выбор метода операции у беременных, следующим этапом нашего исследования было изучение периоперационной динамики ВБД с учетом метода аппендэктомии.

Оценка влияния метода операции на динамику ВБД потребовала усреднения показателей ВБД с исключением его экстремальных значений, связанных со сроком гестации и клинко-морфологической формой аппендицита.

Исследования показали, что средние значения ВБД у беременных, оперированных разными методами, существенно различались, что объяснимо разными сроками гестации и клинко-морфологической формой аппендицита, при которых была выполнена операция. Лапароскопические

аппендэктомии чаще выполнялись в первой половине беременности и при менее выраженной интенсивности воспалительного процесса в брюшной полости. Поскольку нас интересовали не абсолютные значения ВБД в исследуемых группах, а характерная особенность его периперационной динамики в зависимости от метода операции, именно этому мы и уделили свое внимание.

Проведенный сравнительный анализ особенностей динамики ВБД в зависимости от метода продемонстрировал статистически достоверное повышение ВБД в 1-е послеоперационные сутки у беременных, аппендэктомия которым была выполнена лапароскопическим методом. По сравнению с исходным уровнем ВБД, среднее значение этого показателя в течение ближайших послеоперационных суток превысило 21 % ($t = 2,011$; $p = 0,0488$). У больных, оперированных открытым методом, превышение ВБД между этими же этапами было менее 5 % и недостоверным ($t = 0,420$; $p = 0,6766$). К 3-м послеоперационным суткам отмечалось одностороннее снижение ВБД в обеих группах пациенток. Однако в группе с открытой аппендэктомией уровень ВБД на 9,96 % стал ниже его исходного значения, а в группе, где аппендэктомия была выполнена лапароскопическим методом, среднее значение ВБД, по-прежнему, превышало его исходную величину на 15,6 %, хотя достоверно и не отличалось ($t = 1,102$; $p = 0,2748$). К 5-м суткам ВБД было ниже его исходных значений в обеих группах. При этом в группе беременных, оперированных открытым методом, снижение было более существенным – 19,8 %, по сравнению с альтернативным методом операции – 5,4 %. Различия между исходным уровнем ВБД и его значениями на 5-е послеоперационные сутки также были недостоверными ($t = 1,416$; $p = 0,1628$ и $t = 0,603$; $p = 0,5485$).

Оценка влияния динамики ВБД на количество и тяжесть осложнений выявила прямую, положительную, сильную связь частоты осложнений и факта отсутствия снижения ВБД до уровня его исходного значения в течение 3-х послеоперационных суток ($r = 0,88$; $p = 0,000$).

Учитывая особенность периперационной динамики ВБД при лапароскопической аппендэктомии, можно сделать заключение, что сам метод является фактором риска осложненного исхода операции.

Выводы

1. Частота периперационных осложнений у беременных с острым аппендицитом зависит от исходного внутрибрюшного давления и метода аппендэктомии.

2. Потенцирование негативных эффектов внутрибрюшной гипертензии, обусловленных беременностью, острым воспалительным процессом в брюшной полости и созданием пневмоперитонеума при лапароскопической аппендэктомии, приводит к значимым системным расстройствам, от выраженности которых зависит исход операции.

3. Величина внутрибрюшного давления может служить дополнительным диагностическим критерием выбора хирургической тактики лечения острого аппендицита у беременных.

Список литературы

1. Колесов В.И. Клиника и лечение острого аппендицита. – Л.: Медицина, 1972. – 342 с.
2. Маршалов Д.В., Салов И.А. Внутрибрюшная гипертензия в патогенезе периперационных осложнений при родоразрешении беременных с ожирением // Мать и дитя: материалы IV Регионального научного форума. – М., 2010. – С. 190–191.
3. Маршалов Д.В. Роль внутрибрюшной гипертензии в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений // Врач. – 2011. – № 8. – С. 2–5.
4. Самойлова Ю.А. Клиника, диагностика, акушерская и хирургическая тактика у беременных с острым аппендицитом: автореф дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
5. Острый аппендицит и беременность / А.Н. Стрижков, Т.Г. Старкова, М.В. Рыбин, Ю.А. Самойлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 54–60.
6. Augustin G., Majerovica M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod Biology. – 2007. – Vol. 131. – P. 4–12.
7. Barclay L., Nghiem H.T. Appendectomy during pregnancy increases risk for adverse fetal outcomes // Am. Coll. Surg. – 2007. – Vol. 205. – P. 534–540.
8. Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // New Horiz. – 1999. – Vol. 7. – P. 96–115.
9. De la Fuente, S.G. Early postnatal behavior deficits after maternal carbon dioxide pneumoperitoneum during pregnancy // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17. – P. 1823–1825.
10. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. – SAGES, 2011. – 23 p.
11. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy // Surg. Endosc. – 2008. – Vol. 22. – P. 849–861.
12. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendectomy in all Trimesters of Pregnancy // JSLS. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 384–390.
13. Pschera H. Laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy, benefits, complications and safety aspects // Turkish German gynecology association. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 90–94.

14. Upadhyay A. Laparoscopic management of a nonobstetric emergency in the third trimester of pregnancy / A. Upadhyay, S. Stanten, G. Kazantsev // *Surgery. endoscopy*. – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 1344–1348.

References

1. Kolesov V.I. *Klinika i lechenie ostrogo appendicita*. L.: Medicina, 1972. 342 p.
2. Marshalov D.V., Salov I.A. Vnutribrjushnaja gipertenzija v patogeneze perioperacionnykh oslozhnenij pri rodorazreshenii beremennykh s ozhireniem // *Materialy IV Regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditja»*. M., 2010. pp. 190–191.
3. Marshalov D.V. Rol' vnutribrjushnoj gipertenzii v patogeneze akusherskikh i perinatal'nykh oslozhnenij // *Vrach*. 2011. no. 8. pp. 2–5.
4. Samojlova Ju.A. *Klinika, diagnostika, akusherskaja i khirurgicheskaja taktika u beremennykh s ostrym appendicitom: Avtoref dis ... k.m.n. nauk*. M., 2007. 24 p.
5. Strizhakov A.N. Ostryj appendicit i beremennost' / A.N. Strizhakov, T.G. Starkova, M.V. Rybin, Ju.A. Samojlova // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006. Tom 5, no. 6. pp. 54–60.
6. Augustin G., Majerovica M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod Biology*. 2007. Vol. 131. pp. 4–12.
7. Barclay L., Nghiem H.T. Appendectomy during pregnancy increases risk for adverse fetal outcomes // *Am. Coll. Surg*. 2007. Vol. 205. pp. 534–540.
8. Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *New Horiz*. 1999. Vol. 7. pp. 96–115.

9. De la Fuente, S.G. Early postnatal behavior deficits after maternal carbon dioxide pneumoperitoneum during pregnancy // *Surgery endoscopy*. 2003. Vol. 17. pp. 1823–1825.

10. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. SAGES, 2011. 23 p.

11. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy // *Surg. Endosc*. 2008. Vol. 22. pp. 849–861.

12. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendectomy in all Trimesters of Pregnancy // *JSLs*. 2009. Vol. 13, no. 3. pp. 384–390.

13. Pschera H. Laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy, benefits, complications and safety aspects // *Turkish German gynecology association*. 2005. Vol. 6, no. 2. pp. 90–94.

14. Upadhyay A. Laparoscopic management of a nonobstetric emergency in the third trimester of pregnancy / A. Upadhyay, S. Stanten, G. Kazantsev // *Surgery. endoscopy*. 2007. Vol. 21, no. 8. pp. 1344–1348.

Рецензенты:

Прелатов В.А., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по кардиохирургии ГУЗ «Областной кардиохирургический центр» Министерства здравоохранения Саратовской области, г. Саратов;

Островский Н.В., д.м.н., профессор, главный врач МУЗ «Городская клиническая больница № 7» комитета здравоохранения администрации муниципального образования «Город Саратов», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 13.04.2012.

УДК 576.8.06:616-089.166-001.4:617-022

МИКРОБИОЦЕНОЗ ОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ И ЕГО ЗАВИСИМОСТЬ ОТ КЛАССА

Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Баранова Н.А.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Владивосток, e-mail: VGMU.nauka@mail.ru;

Лесозаводский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае».

п. Кировский Приморского края, e-mail: kirovka@fguzpk.ru

Представлены результаты изучения микробиоценоза операционной раны и его зависимости от класса раны (операции). Идентифицировано 78 штаммов микроорганизмов, изолированных из операционных ран. Изоляты отнесены к 12 родам и 25 видам. Ведущее место среди выделенных микроорганизмов занимали бактерии семейств Micrococcaceae (Staphylococcus spp, Micrococcus spp) и Enterobacteriaceae (E. coli). Они имели наибольший показатель флористической значимости и плотность распределения, которая к IV классу ран увеличивалась с уменьшением числа видов. С увеличением класса ран отмечено нарастание их контаминации с $41,8 \pm 5,2\%$ в «условно-чистых» до $45,9 \pm 8,2\%$ в «загрязненных» и $52,9 \pm 12,5\%$ в «грязных». Микроорганизмы, обнаруженные в ранах, отнесены к группе эпизодически встречающихся или случайных, (показатель постоянства ниже 25%). Индекс видового разнообразия был выше в 9,3 раза во II классе ран (операций), чем в III классе ран (операций) и в 7 раз выше, чем в IV классе. Указано на необходимость изучения микробиоценоза операционной раны как одного из этапов решения проблемы ПОИ.

Ключевые слова: микроорганизмы, операционная рана, класс раны (операции), послеоперационная инфекция

MICROBIOCENOSIS OF THE OPERATIONAL WOUND AND ITS DEPENDENCE ON THE CLASS

Sharkova V.A., Laiman E.F., Baranova N.A.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: VGMU.nauka@mail.ru;

Lesozavodskskifiliasion FSOH «Center of hygiene and epidemiology in Primorsky region»,

Kirovsky, e-mail: kirovka@fguzpk.ru

Here are represented the results of the research of microbiocenosis of an operative wound and its dependence on the wound class (operation). 78 strains of microorganisms, isolated from operative wounds are identified. The isolates are referred to 12 genera and 25 species. The leading place among the identified microorganisms take the bacteria families Micrococcaceae (Staphylococcus spp, Micrococcus spp) and Enterobacteriaceae (E. coli). They have the highest indicator of floristical significance and distribution density, which increases up to wound class IV along with the decrease of the number of species. Along with the increase of wound classes the decrease of their contamination from $41,8 \pm 5,2\%$ in «clean-contaminated» wounds up to $45,9 \pm 8,2\%$ in «contaminated» wounds and up to $52,9 \pm 12,5\%$ in «dirty» wounds is noticed. The microorganisms found in wounds are referred to a group of episodically occurred or transitory (continuous rate less than 25%). The index of the species variety is 9,3 times as high in wound (operation) class II as that in wound (operation) class III and 7 times as high as that in wound class VII. It is proved to study microbiocenosis of an operative wound as one of the stages of solving POI problem.

Keywords: microorganism, operative wound, wound class (operation), postoperative infection

Послеоперационные инфекции (ПОИ) занимают одно из первых мест среди наиболее часто встречающихся внутрибольничных инфекций и являются ведущей причиной заболеваемости и смертности. В структуре регистрируемых в России, США и большинстве стран Европы внутрибольничных инфекций на долю ПОИ приходится до 40% и более [1, 11]. Эти инфекции осложняют течение основного заболевания, являются причиной тревоги для врачей и пациентов, и могут привести к смерти последних [2, 10]. Достаточно репрезентативные данные о частоте хирургических инфекций в России практически отсутствуют [3].

Для стандартизации риска послеоперационных инфекций и обеспечения возможности сравнения результатов различных исследований выделяют четыре типа (класса)

хирургических вмешательств, различающихся по степени риска: «чистые» операции – I класс, «условно чистые» операции – II класс, «загрязненные» (контаминированные) – III класс, «грязные» операции – IV (оперативные вмешательства на заведомо инфицированных органах и тканях при наличии сопутствующей или предшествующей инфекции) [1]. Соответственно риск послеоперационных инфекционных осложнений с ростом класса ран увеличивается.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что даже при идеальном соблюдении принципов асептики полностью избежать контаминации хирургических ран во время операции не удастся [1, 12], поэтому важно определить микробный состав операционной раны для профилактики, лечения ПОИ. Инфекционный процесс в ране может быть вызван не только патогенной

микрофлорой или условно-патогенной, но и непатогенной флорой, что повышает значимость любых микроорганизмов, присутствующих в операционной ране. Микрофлорой, вызывающей инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), по данным национальной системы эпидемиологического надзора в США, Британии, являются стафилококки и кишечные бактерии. Значительно возросла и роль неферментирующих грамотрицательных бактерий *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp. [2, 3, 8].

В литературе до настоящего времени отсутствует целостная оценка микробиоценоза операционной раны в рамках единых микрoэкологических подходов. Целью нашей работы явилось изучение микробиоценотической характеристики операционной раны, ее зависимости от класса.

Материалы и методы исследования

Исследован материал, взятый от 147 пациентов в количестве 290 проб (отделяемое операционной раны и смыв с подкожно-жировой клетчатки (пжк)). Взятие материала для исследования осуществлялось во время операции в асептических условиях с использованием стерильных марлевых тампонов, помещаемых в транспортные среды отдельно для аэробов и анаэробов. Посевы и культивирование материала осуществляли на расширенном наборе дифференциально-диагностических и селективных сред, в аэробных и анаэробных условиях в соответствии с требованиями приказа МЗ № 535 от 22.04.1985 г. Выделенные штаммы микроорганизмов идентифицировали согласно рекомендациям «Определителя бактерий Берджи» с использованием диагностических наборов («Микроген», «НИЦФ», производства НИИ ЭМ им. Пастера, «Лаксма»). Количественный учет плотности популяции различных групп микроорганизмов проводили путем подсчета числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 см² поверхности.

Экологический анализ микропейзажа операционной раны осуществляли путем изучения его структуры и функциональных характеристик с использованием показателей: индекса встречаемости, индекса значимости, показателя видового разнообразия [4, 5, 6, 7, 9, 10].

Индекс встречаемости различных таксонов, формирующих микрофлору операционной раны, использовали для выяснения структуры симбиотических взаимоотношений, рассчитывали по формуле: $C = p \cdot 100/P$, где C – индекс встречаемости; p – число проб, в которых обнаружены особи исследуемого вида; P – общее число проанализированных проб. В зависимости от полученных значений все таксоны подразделены на доминантные или постоянные ($C > 50\%$), редкие или добавочные ($25\% < C < 50\%$) и эпизодически встречающиеся или случайные ($C < 25\%$).

Значимость экологических групп изучали с помощью индекса флористической значимости (Наткевичайте-Иванаускаене И.П., 1985), который характеризует количественные соотношения встречаемости определенных типологических групп микроорганизмов: $V = 100g/nmz$, где V – индекс значимости; g – суммарный показатель встречаемости видов; n – чис-

ло биопроб; m – среднее число видов в биопробе; z – число видов в данной группе.

Видовое разнообразие микробиоценоза операционной раны рассчитывали с помощью показателя видового разнообразия Сытника С.И. (1989) по формуле $d = s/n$, где d – видовое разнообразие; s – количество видов; n – общая плотность бактерий.

Результаты исследований и их обсуждение

У 62 пациентов из 147 обследованных (42,2%) выделено 78 штаммов микроорганизмов, отнесенных к 11 родам и 24 видам, многие из которых (род *Escherichia*, род *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Candida*, *Bacillus*) оказались лишь одного вида, некоторые выделялись в виде одиночных штаммов (*C. crusei*, *B. mesentericus*, *E. quercina*, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*). По частоте выделения в моноэтиологической и ассоциативной формах, суммарно, микроорганизмы заняли следующий по убывающей ранговый ряд: бактерии рода *Staphylococcus* ($58,9\% \pm 5,6$, 11 видов – *S. epidermidis* ($19,1 \pm 4,5\%$), *S. haemolyticus* ($15,3 \pm 4,1\%$), *S. intermedius* ($8,9 \pm 3,2\%$), *S. saprophyticus* ($5,1 \pm 2,5\%$), *S. kloosii* ($2,6 \pm 1,8\%$) и прочие в единичных случаях по ($1,3 \pm 1,3\%$), представители семейства *Enterobacteriaceae* (5 видов – $28,2 \pm 5,1$, в том числе *E. coli* – $14,1 \pm 3,9\%$, *E. aerogenes* ($7,6 \pm 3,0\%$), *C. diversus* ($2,6 \pm 1,8\%$) и прочие по $1,3 \pm 1,3\%$). Интересно, что бактерии *E. aerogenes* встречались в течение 1 месяца, при операциях кесарева сечения в 4 случаях, в трех в ассоциации с бактериями рода *Staphylococcus*. Представители рода *Micrococcus* (4 вида – $5,1 \pm 2,5\%$): *M. atlantae*, *M. roseus*, *M. agilis*, *M. nishinomiyaensis* по $1,3 \pm 1,3\%$ занимали четвертое место в таксономическом ранжире. Немногочисленным было представительство *Alcaligenes* spp. *Acinetobacter* spp. – по $2,6 \pm 1,8\%$, *C. crusei*, *B. mesentericus* по $1,3 \pm 1,3\%$ (рис. 1).

Обращает внимание присутствие в операционных ранах большого количества ассоциаций микроорганизмов ($24,2 \pm 5,4\%$), в основном в виде диформ – $22,6 \pm 5,3\%$. Микрофлора ассоциаций была представлена *Staphylococcus* spp. в $51,6 \pm 8,9\%$ случаев, семейством *Enterobacteriaceae* – $35,5 \pm 8,5\%$ (*E. coli* – $16,1 \pm 6,6\%$; *Enterobacter* spp. – $12,9 \pm 6,0\%$; *Citrobacter* spp. – $6,5 \pm 4,4\%$), род *Micrococcus* составил $6,5 \pm 4,4\%$.

При изучении зависимости пейзажа микрофлоры от вида оперативного вмешательства отмечено, что *Staphylococcus* spp. и *Micrococcus* spp. встречались чаще при операциях, относящихся к классу II – условно-чистые ($40,6 \pm 5,3$ и $3,5 \pm 1,98\%$ соответственно) (рис. 2).

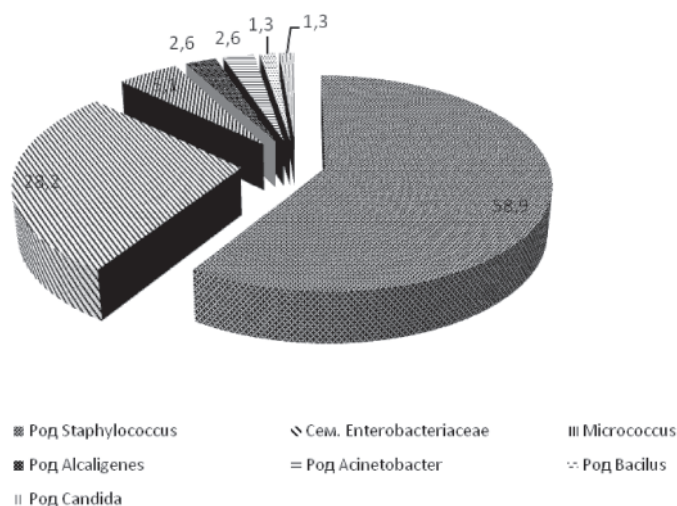


Рис. 1. Микробный пейзаж операционных ран

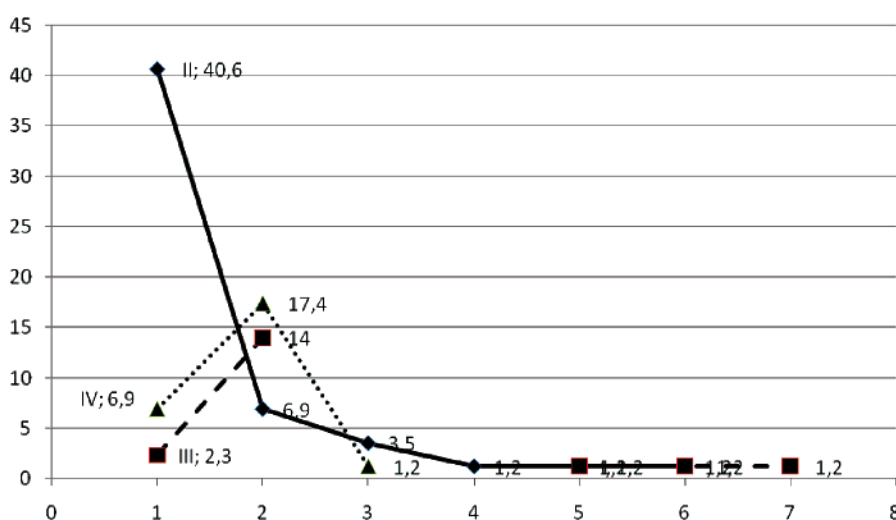


Рис. 2. Распределение микроорганизмов, выделенных интраоперационно, по классу хирургических ран (операций). Обозначения: II – второй класс раны, III – третий класс, IV – четвертый класс: 1 – Staphylococcus spp.; 2 – E. coli; 3 – Micrococcus spp.; 4 – C. crusei; 5 – Alcaligenes spp.; 6 – Acinetobacter spp.; 7 – B. mesentericus

Бактерии семейства Enterobacteriaceae выделялись у хирургических больных при операциях, относящихся к классу II – условно-чистые в $6,9 \pm 2,8\%$ случаев. Бактерии рода Candida, рода Alcaligenes, рода Acinetobacter по одному случаю ($1,2 \pm 1,2\%$) в этом же классе ран. В III классе контaminированных ран увеличился удельный вес бактерий семейства Enterobacteriaceae до $14 \pm 3,7\%$ и уменьшилось количество стафилококков до $2,3 \pm 1,6\%$. Род Alcaligenes и род Acinetobacter также обнаружили в одном случае ($1,2 \pm 1,2\%$), появились анаэробная флора – B. mesentericus ($1,2 \pm 1,2\%$). В IV классе инфицированных ран, чаще выделялись бактерии семейства Enterobacteriaceae ($17,4 \pm 4,01$), реже бакте-

рии Staphylococcus spp. и Micrococcus spp., чем при операциях II класса ($6,9 \pm 2,8$ и $1,2 \pm 1,2\%$, соответственно).

Анализ выделения микроорганизмов в операционной ране показал повышение контаминации с увеличением класса ран: с $41,8 \pm 5,2\%$ в «условно-чистых» (II класс) до $45,9 \pm 8,2\%$ в «загрязненных» и $52,9 \pm 12,5\%$ в «грязных». При этом в ранах I класса – микроорганизмы обнаружены не были. Преобладание бактерий Staphylococcus spp. и Micrococcus spp. во втором классе операций, возможно, связано с проникновением в рану аутомикрoфлоры. Увеличение удельного веса бактерий семейства Enterobacteriaceae в III и IV классах операций, возможно, связано с вовлечени-

ем в процесс биотопов организма человека, которым свойственно присутствие указанных микроорганизмов, а именно желудочно-кишечного тракта, половых органов, с протекающим в них острым негнойным воспалением (класс III операции) и присутствием в области операции инфекции или произошедшей перфорацией кишечника в результате воспаления (например, гангренно-перфоративный аппендицит, кишечная непроходимость) – класс IV операции.

С увеличением класса ран (операций) происходило не только повышение контаминации, но и увеличение плотности распределения микроорганизмов (КОЕ/см²). Причем микроорганизмы, выделенные с большим удельным весом (*Staphylococcus* spp., *E. coli*), имели и большую плотность распределения $1 \cdot 10^3$ – $1 \cdot 10^5$ КОЕ/см².

При оценке иерархической структуры микробиоценоза операционной раны нами

был использован индекс значимости, предложенный М.П. Наткевичайте-Иванаскене (1985). (табл. 1). Наиболее значимыми во II классе ран (операций) были бактерии *Staphylococcus* spp., показатель их флористической значимости составил 24,45 % (в 4,4 раза выше, чем в III классе). Бактерии *E. coli* оказались наиболее значимы в III классе с индексом 23,53 % (в 4,2 раза выше, чем во II классе). Индексы флористической значимости для стафилококков и энтеробактерий в IV классе ран (операций) практически сравнялись (16,21 и 18,01 % соответственно). Прочие микроорганизмы (*Micrococcus* spp., *Acinetobacter* spp., *Alcaligenes* spp., *B. mesentericus*) имели низкие индексы флористической значимости с отмечающейся тенденцией к росту в 3,2 (при переходе от II к IV классу), в 2,5 и 4,9, 1,4 раза при переходе к III классу соответственно.

Таблица 1

Флористическая значимость микроорганизмов в микробиоценозе различного класса ран (операций)

Микроорганизмы	Индекс флористической значимости (V, %)		
	Класс II: условно-чистая	Класс III: контаминированная «загрязненная»	Класс IV: «грязная» (инфицированная)
Род <i>Staphylococcus</i>	24,45	5,54	16,21
Род <i>Escherichia</i>	5,56	23,53	18,01
Род <i>Micrococcus</i>	1,11	-	3,6
Род <i>Acinetobacter</i>	0,56	1,38	-
Род <i>Alcaligenes</i>	0,56	2,77	-
Род <i>Bacillus</i>	-	1,38	-
Род <i>Candida</i>	0,56	-	-

Известно, что представители резидентной микрофлоры могут фиксироваться к строго определенным рецепторам, поэтому становится очевидной причина экологической значимости стафилококков и энтеробактерий [8].

Для выяснения структуры симбиотических взаимоотношений были изучены индексы постоянства различных таксонов, формирующих микрофлору операционной раны. Все микроорганизмы, обнаруженные в ранах, отнесены к группе эпизодически встречающихся или случайных, так как показатель постоянства представителей микробиоценоза не превышал 25 %.

Для полной характеристики микробиоценоза операционной раны количественные параметры необходимо дополнить показателями, отражающими качественные сдвиги в экосистеме, так как микроорганизмы, выделенные при операциях, отнесены к случайным видам [5]. К таким показателям относится индекс видового разнообразия, измеряемый отношением v количества видов

в микробиоценозе к общей бактериальной обсемененности, выраженной в lgКОЕ/г (Р. Уиттекер, 1988) [7]. На уровне первичных продуцентов видовое разнообразие служит средством функциональной стабильности сообщества, поскольку такие экосистемы, по мнению С.И. Сытника (1990), обладают высоким видовым разнообразием. Анализ показал, что индекс богатства видов (d) выше во II классе ран (операций) в 9,3 раза, чем в III классе ран (операций), и в 7 раз выше, чем в IV классе ран (операций) (табл. 2).

Таблица 2

Видовое разнообразие микроорганизмов (d), выделенных в различных классах ран (операций)

Класс раны (операции)	Видовое разнообразие микроорганизмов (d)
I	0
II	2,8
III	0,3
IV	0,4

Выводы

Проведенный анализ микробного пейзажа ран в момент оперативного вмешательства показал, что все выделенные микроорганизмы отнесены к группе эпизодически встречающихся или случайных, транзиторных ($C < 25\%$), так как операционная рана по своей сути не является биотопом человеческого организма с наличием постоянных обитателей. Ведущее место среди выделенных микроорганизмов занимали бактерии семейств Micrococcaceae (род *Staphylococcus*, род *Micrococcus*) и Enterobacteriaceae как в моноформе, так и в ассоциативной с преобладанием *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *E. coli*. Указанные микроорганизмы имели наибольший показатель флористической значимости и наибольшую плотность распределения, которая увеличивается с ростом класса ран (операций) и уменьшением богатства видов. Также с увеличением класса ран (операций) от I к IV отмечено нарастание их контаминации от $41,8 \pm 5,2$ до $52,9 \pm 12,5\%$, что в полной мере предсказывает риск развития ПОИ и может служить в качестве важного прогностического компонента.

Многолетняя динамика ПОИ в России не изучена в связи с отсутствием объективных данных о частоте хирургических инфекций [3], поэтому изучение микробиоценоза операционной раны, экологических взаимодействий, патогенных свойств микрофлоры и устойчивости к антимикробным препаратам является одним из этапов решения проблемы ПОИ, включая ее профилактику, лечение, предупреждение осложнений и неблагоприятных исходов.

Список литературы

1. Абаев Ю.К. Послеоперационная раневая инфекция у детей // Детская хирургия. – 2007. – №3. – С. 47–51.
2. Генотипические особенности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, циркулирующих в хирургическом стационаре / Л.Р. Аветисян, М.Ю. Чернуха, Н.И. Габриелян и др. // Журнал микробиол. – 2009. – № 5. – С. 33–38.
3. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. – СПб.: Фолиант, 2006. – 240 с.
4. Наткевичайте-Иванускене М.П. Количественные соотношения встречаемости и константности групп видов в растительных сообществах // Биол. науки. – 1985. – №8. – С. 63–68.
5. Одум Ю. Экология. – М.: Мир, 1986. – Т. 2. – 376 с.
6. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных УБ в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 34–36.
7. Уиттекер Р. Сообщества и экосистемы: пер с англ. – М., 1980. – 217 с.

8. Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Баранова Н.А., Федоренко А.Т., Шарафулсламова И.Д., Гуркалюк В.А., Глушко М.В., Полукаров В.В., Наумец Ф.Н. // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т.12, №1. – С. 95–96.

9. Шаркова В.А., Рахманова С.Н. Микрофлора кожи при угревой болезни. – Владивосток, 2011. – 78 с.

10. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Грань, 1998. – Т. 1. – 287 с.

11. Meakins J, Reitz J. Prevention of Postoperative infection. Arch Surg. Section 1, 2005.

12. Patrick Pessaux, MD; Simon Msika, MD, PhD; David Atalla, MD et al. Risk Factors for Postoperative Infectious Complications in Noncolorectal Abdominal Surgery. Arch Surg. – 2003. – №138. – P. 314–324.

References

1. Abaev Ju.K. Posleoperacionnaja ranevaja infekcija u detej – Detskajahirurgija, 2007, no. 3, pp. 47–51.
2. Aветisjan L.R., Chernuha M.Ju., Gabrielljan N.I., idr. Genotipicheskie osobennosti shtammov *Pseudomonas aeruginosa* cirkulirujuv v hirurgicheskom stacionare – Zhurnalmikrobiol, 2009, no 5, pp. 33–38.
3. Zueva L.P., Jafaev R.H. Jepidemiologija (Epidemiology). S.-Peterburg: «FOLIANT», 2006. 240 p.
4. Natkevichajte-Ivanuskene M.P. Kolichestvennye sootnoshenija vstrechaemosti i konstantnosti grupp vidov v rastitel'nyh soobvestvakh – Biolnauki, 1985, no 8, pp. 63–68.
5. Odum Ju. Jekologija (Ecology) M.: Mir, 1986. T. 2. 376 p.
6. Rahmanova S.N., Sharkova V.A., Juckovskij A.D. Struktura i ierarhij ataksonomicheskikh grupp mikroflory kozhi bol'nyh UB v Primorskome krae – Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2011, no 3, pp. 34–36.
7. Uitteker R. Soobwestva i jekosistemy (Communities and ecosystems) per s angl. M., 1980. 217 p.
8. Sharkova V.A., Lajman E.F., Baranova N.A., Fedorenko A.T., Sharafulislamova I.D., Gurkaljuk V.A., Glushko M.V., Polukarov V.V., Naumec F.N. – Allergologija i immunologija, 2011, T.12, no 1, pp. 95–96.
9. Sharkova V.A., Rahmanova S.N. Mikroflora kozhi pri ugrevoj bolezni (Skin microflora at an ugrevy illness) Vladivostok, 2011. 78 p.
10. Shenderov B.A. Medicinskaja mikrobnaja jekologija i funkcional'noe pitanie (Medical microbic ecology and functional food). M.: Gran', 1998. T. 1. 287 p.
11. Meakins J, Reitz J. Prevention of Postoperative infection. Arch Surg. Section 1, 2005.
12. Patrick Pessaux, MD; Simon Msika, MD, PhD; David Atalla, MD et al. Risk Factors for Postoperative Infectious Complications in Noncolorectal Abdominal Surgery. Arch Surg. 2003; 138: 314–324.

Рецензенты:

Мартынова А.В., д.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и ВЭ ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Владивосток;

Зайцева Е.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экологии патогенных бактерий, ФБГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 25.05.2012.

УДК 616.314. – 089.23 – 053.9

ТОПОГРАФИЯ ХАРАКТЕРНЫХ ПЛОЩАДОК СМЫКАНИЯ НА ОККЛЮЗИОННЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ БОКОВЫХ ЗУБОВ У ЛИЦ ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Шемонаев В.И.*Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоград, e-mail: shemonaevvi@yandex.ru*

Работа посвящена изучению окклюзионной морфологии боковых зубов, а именно определению локализации окклюзионных контактов боковых зубов-антагонистов у лиц второго периода зрелого возраста. Было обследовано 102 мужчины и 123 женщины с полными зубными рядами и ортогнатическим прикусом. Изготовлено и изучено 225 пар диагностических моделей зубных рядов и челюстей. Проанализировано с помощью специально разработанной компьютерной программы 225 окклюдозграмм. Результатом исследования стало определение типичных зон локализации окклюзионных контактов с частотой встречаемости от 97,3 до 100%, которые были названы «характерными площадками смыкания». Знание локализации характерных площадок смыкания позволяет аппроксимировать сложный окклюзионный рельеф боковых зубов отсеком плоской фигуры, например плоским треугольником, вершинами которого являются характерные площадки смыкания. Это дает возможность, используя признаки перпендикулярности плоскости и прямой, построить к этой плоскости функциональную ось зуба.

Ключевые слова: окклюзионные контакты зубов, зубы-антагонисты, функциональная окклюзия, ось зуба, адаптация к зубным протезам

TOPOGRAPHY OF TYPICAL OCCLUSAL CONTACTS ON OCCLUSAL SURFACES OF LATERAL TEETH IN SECOND PERIOD OF MATURITY

Shemonaev V.I.*The Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: shemonaevvi@yandex.ru*

The present study is devoted to occlusal morphology of lateral teeth, to the determination of localization of occlusal contacts in lateral antagonist teeth in individuals in their second period of maturity. We studied 102 males and 123 females with complete dentition and orthognathism. We manufactured and studied 225 pairs of diagnostic models of the jaws and dentition. 225 occlusograms were analyzed using computer software designed for this purpose. As a result, typical zones of localization of occlusal contacts were determined. Those having 97,3–100% frequency rate were designated as typical occlusal contacts. Knowing the localization of typical occlusal contacts allows an approximation of a complicated occlusal relief of lateral teeth with a section of a flat shape, e.g. a flat triangle where typical occlusal contacts are the apices. This makes it possible to construct the functional dental axis using the signs of perpendicularity of a plane and a line.

Keywords: occlusal dental contacts, antagonist teeth, functional occlusion, dental axis, adaptation to dental prostheses

Одной из целей стоматологического ортопедического лечения является создание гармоничной и функциональной окклюзии. Важным при этом является создание правильного межбугоркового контакта зубов-антагонистов в положении центральной окклюзии. Ведущую роль в «окклюзионной гармонии» играют окклюзионные контакты, которые воспринимают и передают жевательную нагрузку [1, 6]. На направление результирующего вектора этой нагрузки во многом влияет локализация окклюзионных контактов на жевательной поверхности боковых зубов. От того, насколько правильно они восстановлены в искусственном рельефе окклюзионной поверхности зубных протезов, зависит нормальное перераспределение внутренних напряжений, устойчивость опорных зубов и, в целом, адаптация пациента к зубным протезам [3, 4, 7].

Проведенные нами ранее исследования позволили установить четкую локализацию окклюзионных контактов, которые получили название – «характерные площадки смыка-

ния» (ХПС), у лиц первого периода зрелого возраста [2]. В течение жизни человека происходит изменение рельефа жевательной поверхности зубов. Он становится менее выработанным – бугры уплощаются, а фиссуры становятся менее глубокими. Это связано с естественными компенсаторно-приспособительными механизмами организма.

Цель работы – определить характерные площадки смыкания боковых зубов у лиц второго периода зрелого возраста.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели нами был выбран дизайн проспективного одиночного нерандомизированного исследования. Критериями включения были: наличие полных зубных рядов, ортогнатического прикуса, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего было обследовано 225 человек (102 мужчины и 123 женщины), средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 3,28$ года. В процессе проводимого исследования были получены слепки и изготовлены 225 пар гнатостатических гипсовых моделей зубных рядов и челюстей, ориентированных относительно Камперовской плоскости

по методике, разработанной В.Ю. Миликевичем с соавт. (1982); получено и изучено визуально и с помощью специально разработанной компьютерной программы 225 восковых окклюдозограмм.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведённые биометрические исследования позволили выявить следующие закономерности в локализации площадок смыкания на окклюзионных поверхностях боковых зубов.

У нижних первых премоляров с наибольшей частотой определяются две площадки смыкания: первая на медиальном наружном скате щёчного бугра (мнсЩБ – 97,3%), вторая на дистальном наружном скате щёчного бугра (днсЩБ – 100%). Обращает на себя внимание, что в 89,3% случаев площадь днсЩБ увеличивается, захватывая вершину щёчного бугра. Остальные площадки смыкания имеют следующую локализацию: на вершине язычного бугра (вЯБ – 61,3%), в дистальной краевой ямке с частичным распространением на дистальные внутренние скаты щёчного и язычного бугров (КЯд – 54,2%) и медиальной краевой ямке (КЯм – 31,9%).

У нижних вторых премоляров с наибольшей частотой определяются две площадки смыкания: первая на медиальном наружном скате щёчного бугра (мнсЩБ – 96,7%), вторая на дистальном наружном скате щёчного бугра (днсЩБ – 100%), с распространением на вершину щёчного бугра. Площадка в дистальной краевой ямке с частичным захватом дистального внутреннего ската язычного бугра (КЯд) встречается в 87,6%; а в медиальной краевой ямке (КЯм) – в 67,6% случаев. Контакт на вершине язычного бугра (вЯБ) определялся в 67,8% случаев.

На окклюзионной поверхности первого нижнего моляра в 100% случаев определяются четыре площадки. Первая (мнсЩМБ) – на медиальном наружном скате щёчного медиального бугра, захватывая его вершину. Вторая (мнсЩСБ) – на медиальном наружном скате щёчного срединного бугра, захватывая его вершину. Третья (мвсЯДБ) – на медиальном внутреннем скате язычного дистального бугра. Четвертая (мвсЯМБ) – на медиальном внутреннем скате язычного медиального бугра. Причём мвсЯДБ-площадка, распространяясь через вершину дистального язычного бугра, стремится к слиянию с площадкой смыкания на дистальном скате того же бугра. Такая же тенденция, но менее выраженная, определяется и у мвсЯМБ-площадки. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в результате такого слияния практически исчезает продольный эмалевый валик («гребень бугорка»), делящий окклюзионные поверхности зубных бугорков на медиальные и дистальные части. В 68,2 и 72,7% случаев обнаруживаются контактные площадки (КЯм) в медиальной и (КЯд) дистальной (соответственно) краевых ямках, а в 17,7% случаев – на вершине щёчного дистального бугра (вЩДБ).

Для окклюзионной поверхности второго нижнего моляра определяется та же тенденция, что и у первого, к слиянию площадок между собой. Площадка (мнсЩМБ) располагается в 100% случаев на медиальном наружном скате щёчного медиального бугра, захватывая его вершину. Площадка (мнсЩДБ – 100%) – на медиальном наружном скате щёчного дистального бугра, захватывая его вершину. Площадка (мвсЯДБ – 100%) – на медиальном внутреннем скате язычного дистального бугра, стремясь к вершине этого бугра и к слиянию с площадкой на дистальном скате этого бугра. На медиальном внутреннем (окклюзионном) скате язычного медиального бугра определяется мвсЯМБ-площадка (99,3%), которая также имеет тенденцию к слиянию с площадкой на дистальном внутреннем скате язычного медиального бугра. Площадки смыкания (КЯм и КЯд) с локализацией в краевых ямках (медиальной и дистальной) обнаруживались в 46,7 и 51,3% соответственно.

На окклюзионной поверхности верхних первых премоляров были определены в 100% наблюдений две площадки смыкания. Первая (мвсЩБ) – на медиальном внутреннем скате щёчного бугра, захватывая вершину щёчного бугра. Вторая (двсЩБ) – на дистальном внутреннем скате щёчного бугра. На вершине нёбного бугра площадка смыкания (вНБ) определялась в 97,4% случаев. Контактные площадки в краевых ямках были обнаружены: в медиальной (КЯм) – в 45,1% случаев, в дистальной (КЯд) – в 38,7%.

Окклюзионные контакты на поверхности вторых верхних премоляров имеют схожую локализацию. В 100% случаев определялись площадки на щёчном бугре – на медиальном (мвсЩБ) и на дистальном (двсЩБ) внутренних скатах, причем площадка на медиальном скате захватывала вершину щёчного бугра. Площадка на вершине нёбного бугра (вНБ) определялась в 89,7% случаев. В медиальной (КЯм) и дистальной (КЯд) краевых ямках, площадки были обнаружены в 42,9 и 40,1% случаев соответственно.

У первого верхнего моляра с максимальной частотой определяются четыре окклюзионные площадки. Первая (двсЩМБ) – на дистальном внутреннем скате щёчного медиального бугра. Вторая (двсЩДБ) – на дистальном внутреннем скате щёчного дистального бугра. Третья (днсНМБ) – на дистальном наружном скате нёбного ме-

диального бугра, захватывая его вершину, и распространяясь на дистальный внутренний скат этого бугра. Четвёртая (днсНДБ) – на дистальном нёбном скате дистального нёбного бугра, с распространением на его вершину и дистальный окклюзионный (внутренний) скат. В медиальной краевой ямке площадки смыкания (КЯм) встречались в 73,5 %, а в дистальной краевой ямке (КЯд) в 65,7 % случаев.

У верхнего второго моляра на окклюзионной поверхности в 100 % случаев было выявлено четыре площадки смыкания. Первая (двсЩМБ) – на дистальном внутреннем скате щёчного медиального бугра. Вторая (двсЩДБ) – на дистальном внутреннем скате щёчного дистального бугра. Третья (днсНМБ) – на наружном дистальном скате нёбного медиального бугра, захватывая вершину и распространяясь на дистальный внутренний скат этого бугра. Четвёртая (днсНДБ) определялась – на дистальном нёбном скате дистального нёбного бугра, с распространением на его вершину и дистальный внутренний скат. Площадки смыкания (КЯм и КЯд) в краевых (медиальной и в дистальной) ямках встречались в 67,3 и в 54,7 % случаев соответственно.

Анализируя данные проведенного исследования, можно установить следующие закономерности в окклюзионной морфологии боковых зубов у лиц второго периода зрелого возраста. Общей тенденцией является сглаживание рельефа окклюзионной поверхности, а также уменьшение количества площадок стирания и увеличение их площади. Это, на наш взгляд, является следствием физиологической стираемости зубов и происходит за счет слияния окклюзионных контактов различной локализации с ХПС.

Для окклюзионного рельефа верхних премоляров характерно истирание продольного «палатинального» валика, а для нижних – продольного «вестибулярного» вали-

ка. Вершина оральных бугров премоляров уплощается, причем у верхних больше, чем у нижних.

У моляров вершины опорных бугров, вестибулярных бугров нижних моляров и нёбных бугров верхних моляров, становятся более сглаженными. Площадки смыкания, имеющие локализацию здесь, распространяются через указанные вершины бугров с их медиальных наружных скатов на дистальные и с дистальных внутренних скатов на медиальные соответственно, увеличивая тем самым свою площадь. При сравнении выраженности окклюзионного рельефа опорных и неопорных бугров отмечается его большая выраженность на неопорных буграх. Выраженность стираемости находится в прямой зависимости от возраста и функционально доминирующей стороны жевания.

Итак, в окклюзионной морфологии боковых зубов у лиц второго периода зрелого возраста, с полными зубными рядами и ортогнатическим прикусом, помимо характерных площадок смыкания, свойственных боковым зубам у лиц первого периода зрелого возраста определяются площадки смыкания, присущие только этому возрасту:

- на вершинах палатинальных бугорков у верхних премоляров;
- на вершинах лингвальных бугорков у нижних премоляров;
- на вершинах дистальных палатинальных бугорков верхних моляров;
- на вершинах медиальных лингвальных бугорков нижних моляров.

Их появление функционально обусловлено и является следствием эстафеты окклюзионных контактов в процессе онтогенеза.

Таким образом, на окклюзионной поверхности боковых зубов лиц возрастной группы второй выявлены площадки смыкания, встречающиеся с максимальной частотой, что позволило нам определить их как характерные площадки смыкания (таблица).

Топография и частота обнаружения характерных площадок смыкания боковых зубов у обследованных лиц

Зубы	Топография ХПС	Аббревиатура		Частота выявления, %
		русская	латинская	
1	2	3	4	5
<i>Нижняя челюсть</i>				
Первые премоляры	Медиальный наружный скат щёчного бугра	мнсЩБ	MV	97,3
	Дистальный наружный скат щёчного бугра	днсЩБ	DV	100,0
Вторые премоляры	Медиальный наружный скат щёчного бугра	мнсЩБ	MV	96,7
	Дистальный наружный скат щёчного бугра	днсЩБ	DV	100,0
Первые моляры	Медиальный наружный скат щёчного медиального бугра	мнсЩМБ	MV	100,0
	Медиальный наружный скат щёчного срединного бугра	мнсЩСБ	CV	100,0
	Медиальный внутренний скат язычного дистального бугра	мвсЯДБ	DL	100,0
	Медиальный внутренний скат язычного медиального бугра	мвсЯМБ	ML	100,0

Окончание таблицы

1	2	3	4	5
Вторые моляры	Медиальный наружный скат щечного медиального бугра	мнсЩМБ	MV	100,0
	Медиальный наружный скат щечного дистального бугра	мнсЩДБ	DV	100,0
	Медиальный внутренний скат язычного дистального бугра	мвсЯДБ	DL	100,0
	Медиальный внутренний скат язычного медиального бугра	мвсЯМБ	ML	99,3
<i>Верхняя челюсть</i>				
Первые премоляры	Медиальный внутренний скат щечного бугра	мвсЩБ	MV	100,0
	Дистальный внутренний скат щечного бугра	двсЩБ	DV	100,0
	Вершина небного бугра	вНБ	P	97,4
Вторые премоляры	Медиальный внутренний скат щечного бугра	мвсЩБ	MV	100,0
	Дистальный внутренний скат щечного бугра	двсЩБ	DV	100,0
	Вершина небного бугра	вНБ	P	97,8
Первые моляры	Дистальный внутренний скат щечного медиального бугра	двсЩМБ	MV	100,0
	Дистальный внутренний скат щечного дистального бугра	двсЩДБ	DV	100,0
	Дистальный наружный скат небного медиального бугра	днсНМБ	MP	100,0
	Дистальный наружный скат небного дистального бугра	днсНДБ	DP	100,0
Вторые моляры	Дистальный внутренний скат щечного медиального бугра	двсЩМБ	MV	100,0
	Дистальный внутренний скат щечного дистального бугра	двсЩДБ	DV	100,0
	Дистальный наружный скат небного медиального бугра	днсНМБ	MP	100,0
	Дистальный наружный скат небного дистального бугра	днсНДБ	DP	100,0

Заключение

Знание локализации характерных площадок смыкания позволяет аппроксимировать сложный окклюзионный рельеф боковых зубов отсеком плоской фигуры, например плоским треугольником, вершинами которого являются характерные площадки смыкания. Затем, используя известные из стереометрии признаки перпендикулярности плоскости и прямой, становится возможным к этой плоскости построить ось зуба (функциональную). Кроме того, определив координаты ХПС, можно позиционировать в пространстве функциональные оси через косинусы их углов к осям координат [5]. Это позволяет установить их пространственное взаимное расположение, что представляет несомненный интерес с точки зрения функциональной анатомии зубочелюстной системы.

Список литературы

1. Гросс М.Д., Мэттьюс Дж.Д. Нормализация окклюзии: пер. с англ. – М.: Медицина, 1986, 288 с., ил.
2. Жуленев Е.П., Миликевич В.Ю., Шемонаев В.И. Воспроизведение межжировых взаимоотношений боковых зубов при конструировании искусственной окклюзионной поверхности в несъемных зубных протезах // Стоматология для всех. – 1998. – №3(4). – С. 50–53.
3. Загорский В.А. Окклюзия и артикуляция. Руководство. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 216 с.: ил.
4. Обобщенные результаты исследований сотрудников кафедры ортопедической стоматологии, посвященных адаптации пациентов к ортопедическому стоматологическому вмешательству / А.П. Кибкало и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2003. – №9. – С. 177–179.
5. Машков А.В., Чернышев В.В., Шемонаев В.И. Клинико-математический алгоритм построения оси зуба //

Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 3. – С. 16–18.

6. Хватова В.А. Клиническая гнатология. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 296 с: ил.

7. Slavicek R. The Masticatory Organ: Function and Dysfunction. – Klosterneuburg: Gamma Med.-viss. Fortbildung-AG, 2002. – 544 p.

References

1. Gross M.D., Mjet'jus Dzh.D. Normalizacija okkluzii: Per. s angl. M.: Medicina, 1986, 288 p., il.
2. Zhulenev E.P., Milikevich V.Ju., Shemonaev V.I. Vosproizvedenie mezhozhovykh vzaimootnoshenij bokovykh zubov pri konstruirovani iskusstvennoj okkluzionnoj poverhnosti v nes'emnykh zubnykh protezakh. // Stomatologija dlja vseh. 1998. no. 3(4). pp. 50–53.
3. Zagorskiy V.A. Okkluziya i artikuljacija. Rukovodstvo. M.: Izdatel'stvo BINOM, 2012. 216 p.: il.
4. Obobwennye rezul'taty issledovanij sotrudnikov kafedry ortopedicheskoy stomatologii, posvjawennykh adaptacii pacientov k ortopedicheskomu stomatologicheskomu vmeshatel'stvu / A.P. Kibkalo i dr. // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2003. no. 9. pp. 177–179.
5. Mashkov A.V., Chernyshev V.V., Shemonaev V.I. Kliniko-matematicheskij algoritm postroenija osi zuba // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2011. no. 3. pp. 16–18.
6. Hvatova V.A. Klinicheskaja gnatologija. M.: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. 296 p: il.
7. Slavicek R. The Masticatory Organ: Function and Dysfunction. – Klosterneuburg: Gamma Med.-viss. Fortbildung-AG, 2002. 544 p.

Рецензенты:

Тёмкин Э.С., д.м.н., профессор, главный врач ООО «Стоматология «Премьер», г. Волгоград;

Вейсгейм Л.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012

УДК 575.174.015.3: 616.894.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ЛИЦ С ДЕПРЕССИВНЫМИ И КОМОРБИДНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Шмиголь М.В., ¹Левчук Л.А., ¹Лебедева Е.В., ¹Симуткин Г.Г.,²Сергиенко Т.Н., ¹Иванова С.А.¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, Томск, e-mail: ShmigolMV@rambler.ru;²ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: orb3@cardio.tsu.ru

Проведено исследование распределения генотипов полиморфного варианта Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в группах лиц с депрессивными расстройствами в рамках F31-F34 (МКБ-10), больных, страдающих депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, и психически и соматически здоровых людей. Статистический анализ полученных результатов выявил тенденцию к снижению частоты встречаемости гомозиготного генотипа Met/Met и минорного аллеля Met гена нейротрофического фактора мозга BDNF среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с группой психически и соматически здоровых людей. Наши данные согласуются с результатами исследований, проведенных в последние годы, и подтверждают участие нейротрофической системы в патогенезе аффективных расстройств, однако, вероятно, полиморфизм локуса гена BDNF влияет на поведение человека и развитие депрессивных расстройств через другие механизмы и системы, в том числе с участием серотонинергической системы.

Ключевые слова: полиморфизм, BDNF, депрессивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания

STUDY OF POLYMORPHISM GENE BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Shmigol M.V., ¹Levchuk L.A., ¹Lebedeva E.V., ¹Simutkin G.G.,²Sergienko T.N., ¹Ivanova S.A.¹Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: ShmigolMV@rambler.ru;²Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, e-mail: orb3@cardio.tsu.ru

The study of genotypes distribution of the polymorphic variants Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in the groups of people with depressive disorders in the F31-F34 (ICD-10), patients with depressive and comorbid cardiovascular disease, and mentally and physically healthy people. Statistical analysis of the results revealed a tendency to decrease the incidence of homozygous genotype Met/Met and Met minor allele of the gene of brain-derived neurotrophic factor BDNF in patients with depressive disorders, compared with a group of mentally and somatically healthy people. Our data are consistent with the results of studies conducted in recent years, and confirm the participation of neurotrophic system in the pathogenesis of mood disorders, however, likely locus polymorphism of the BDNF gene affects human behavior and development of depressive disorders through other mechanisms and systems, including those involving the serotonergic system.

Keywords: polymorphism, BDNF, depression, cardiovascular diseases

В современной эпидемиологической ситуации депрессивные расстройства привлекают особое внимание, как клинический и социальный феномен и как объект терапевтических поисков в связи с широкой распространённостью этих расстройств, их социальной значимостью, влиянием на трудоспособность, высокой степенью их коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. Увеличение числа аффективных, в частности, депрессивных состояний связано с рядом факторов: ростом числа аффективных расстройств, патоморфозом психических заболеваний, все чаще приобретающих приступообразное течение, что как правило, сопровождается развитием аффективных расстройств [7]. Причины и ме-

ханизм развития аффективных расстройств в настоящее время полностью не раскрыты, однако, в последнее время появились существенные новые данные, в первую очередь о факторах, детерминирующих предрасположенность к развитию депрессии и нейрхимии аффективной патологии, а также действия антидепрессантов на уровне рецепторов нервных клеток.

В настоящее время активно изучается нейротрофическая теория развития депрессии, она наиболее полно объясняет возникающие при депрессивных расстройствах морфологические изменения в головном мозге [14, 15]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и серотонинергическая система, взаимодействуя друг с другом в ЦНС

и совместно модулируя мозговые процессы, участвуют в патогенезе тревоги, депрессии и нарушений когнитивных процессов у человека [9]. Нейротрофические факторы играют важную роль при развитии любого, в том числе ишемического, поражения нервной ткани, они определяют соотношение процессов гибели нервных клеток и репаративных процессов. Любое повреждение ткани мозга приводит к активации механизмов нейропластичности, представляющей собой ответ на патологическое воздействие сохранившихся нейронов и компенсаторно-восстановительные механизмы. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита [1].

Деструктивные процессы, отмечающиеся на фоне аффективных расстройств, являются частично обратимыми при терапии нейротрофическими и нейропротективными препаратами [2]. Терапия антидепрессантами увеличивает выработку BDNF, что приводит к восстановлению процессов нейрогенеза и нейрональной пластичности. В последние годы широко исследуется возможность использования показателя концентрации BDNF в сыворотке крови и/или полиморфизмов гена BDNF для прогноза или оценки эффективности ответа на терапию [10], в то же время существуют работы, свидетельствующие об отсутствии корреляции с отвечаемостью на фармакотерапию антидепрессантами [14].

Целью настоящей работы явилось изучение полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у лиц с депрессивной симптоматикой и психически здоровых людей.

Материалы и методы исследования

Исследование молекулярно-биологических признаков было проведено в группе 285 человек, которые, исходя из анамнеза, были поделены на следующие группы:

1 – первая группа включила пациентов с депрессивными расстройствами в рамках F31-F33 (МКБ-10), средний возраст которых составил $53 \pm 9,8$ лет. Пациенты с депрессивной симптоматикой проходили курс лечения в отделении аффективных состояний клиник НИИПЗ СО РАМН.

2 – вторая выборка включила больных, страдающих депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, средний возраст этих пациентов составил $56 \pm 7,5$ лет. Пациенты этой группы проходили курс лечения в ФБГУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

3 – в третью группу вошли психически и соматически здоровые люди, соответствующие по полу и возрасту обследуемым группам больных, не имеющие хронических заболеваний и не стоящие на

диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Кровь для биологических исследований у пациентов и психически здоровых лиц забирали из локтевой вены, утром, натощак. Группа исследуемых сформирована из этнически русских лиц и не состоящих в кровном родстве.

Генетические исследования проводились согласно этическим принципам медицинской генетики, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование проводилось на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИПЗ СО РАМН (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова).

Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение аллельных вариантов гена BDNF rs 6265 проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами, результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taq-man зондов, комплиментарных полиморфному участку ДНК TCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCA[C/T] GTGTTTCGAAAGTGTCAGCCAATGAT.

Амплификацию ДНК проводили в объеме реакционной смеси, равной 20 мкл и содержащей 2,5 мкл ДНК матрицы и 17,5 мкл реакционной смеси набора в следующем режиме: первичный прогрев и регистрация флуоресцентных сигналов – 30 с при 60°C; начальная денатурация – 10 мин при 95°C; затем 40 циклов: денатурация – 15 с при 95°C; отжиг – 15 с при 60°C для пар праймеров BDNF rs 6265; элонгация – 30 с при 60°C; регистрация флуоресцентных сигналов – 15 с при 60°C; после чего конечная элонгация и регистрация флуоресцентных сигналов в конечной точке – 30 с при 60°C. Для проведения полимеразно-цепной реакции использовали Real-Time ДНК амплификатор «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 15.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди-Вейнберга использовался модифицированный критерий χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей анализируемых групп проводили с помощью критериев χ^2 , Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования гена нейротрофического фактора мозга BDNF представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, распределение частот генотипов в исследованных группах соответствует распределению Харди-Вайнберга. В обследованных группах наиболее частым генотипом был Val/Val, в группе лиц с депрессией частота этого генотипа составила 67%, во второй

группе у лиц с депрессией и соматическим заболеванием – 75,3%, в группе контроля – 67,1% соответственно. Вторым по частоте встречаемости был гетерозиготный генотип Val/Met (33; 23,5 и 30,6% соответственно). Наиболее редким был гомозиготный генотип Met/Met. В группе пациентов с депрессивными расстройствами этот генотип не обнаружен, в выборке больных депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями генотип Met/Met составил 1,2%, в группе психически и соматически здоровых людей – 2,3%. По частоте

встречаемости аллелей во всех исследуемых группах преобладал аллель Val, так в группе лиц с депрессивными расстройствами частота этого аллеля составила 83,6%, в группе больных депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями – 87%, в выборке здоровых людей – 82,5%. Минорный аллель Met в группе пациентов с депрессивными расстройствами составил 16,4%, среди больных депрессией и соматическими заболеваниями – 13%, в группе психически здоровых лиц этот аллель составил 17,5%.

Таблица 1

Распределение частот генотипов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и соответствие распределению Харди – Вайнберга (χ^2) в исследуемых группах

Исследуемые группы	N	Генотипы			Аллели	
		Val/Val, %	Val/Met, %	Met/Met, %	Val, %	Met, %
Пациенты с депрессивными расстройствами	70	47 (67)	23 (33)	0	117 (83,6)	23 (16,4)
		$\chi^2 = 1,276; P = 0,259$				
Пациенты с депрессивными и сердечно-сосудистыми заболеваниями	81	61 (75,3)	19 (23,5)	1 (1,2)	141 (87)	21 (13)
		$\chi^2 = 0,006; P = 0,939$				
Психически и соматически здоровые лица	134	90 (67,1)	41 (30,6)	3 (2,3)	221 (82,5)	47 (17,5)
		$\chi^2 = 0,44; P = 0,502$				

Пр и м е ч а н и е: N – число обследованных, в скобках – частота встречаемости, %.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного маркера исследуемого гена BDNF (рис. 1) не выявил статистических различий в частотах генотипов между двумя группами больных депрессивными расстройствами ($\chi^2 = 2,407; P = 0,3$). Не было выявлено статистических различий распределения

генотипов между группой пациентов с депрессивными расстройствами и контролем ($\chi^2 = 1,642; P = 0,44$). При статистическом анализе частот генотипов среди группы контроля и выборки кардиологических больных с депрессивной симптоматикой не было выявлено значимых различий ($\chi^2 = 1,673; P = 0,433$).

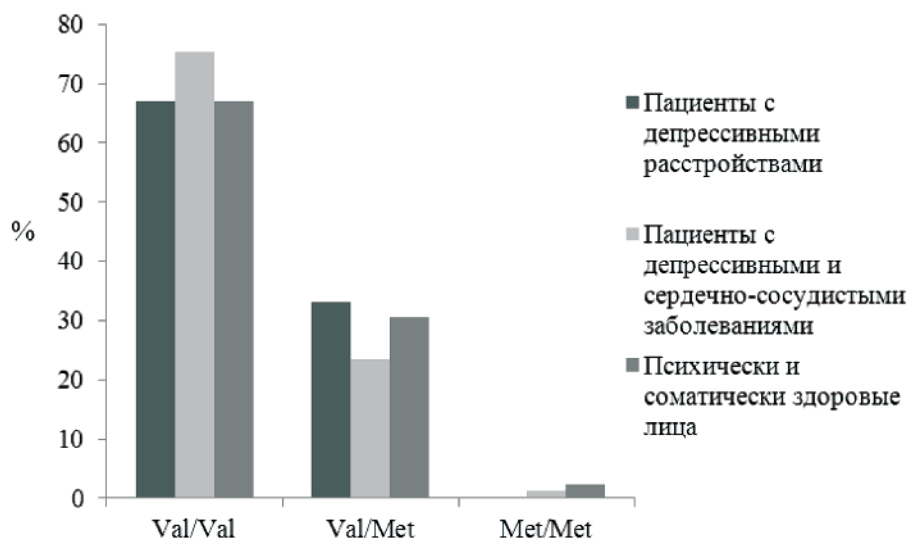


Рис. 1. Сравнительный анализ распределения частот генотипов мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в исследуемых группах

Оценка распределения частот аллелей гена BDNF между исследуемыми выборками (рис. 2) также не выявила различий в частоте встречаемости полиморфизма Val66Met гена BDNF (между двумя группами больных депрессивными расстрой-

ствами $\chi^2 = 0,473$; $P = 0,492$; между группой пациентов с депрессивными расстройствами и группой контроля $\chi^2 = 0,021$; $P = 0,88$; между группой здоровых людей и кардиологическими пациентами с депрессивной симптоматикой $\chi^2 = 1,262$; $P = 0,28$).

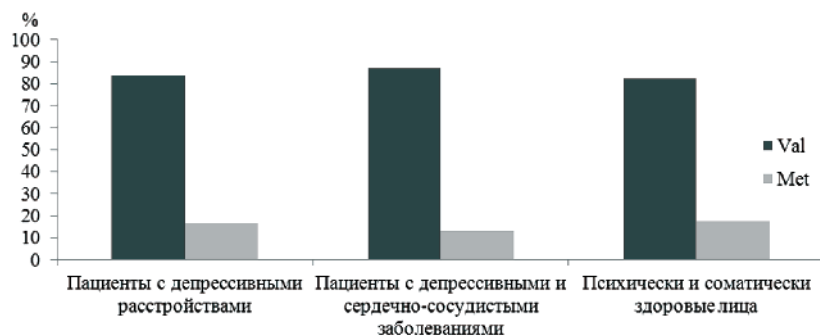


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в исследуемых группах

Таким образом, при исследовании полиморфизма Val66Met гена BDNF выявлена тенденция к снижению частоты встречаемости гомозиготного генотипа Met/Met и аллеля Met среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с психически здоровыми людьми. По литературным данным известно, что гетерозиготы и гомозиготы по аллелю Met составляют 30–50% различных популяций, причем гомозиготы встречаются редко и в европейской популяции составляют всего 4%. Важно также отметить, что наличие генотипа Met/Met и минорного аллеля Met связано со снижением синаптической активности и пластичности в гиппокампе, что приводит к снижению секреции BDNF, предположительно приводящей к формированию депрессии [3]. В нашем исследовании все гомозиготы по аллелю Met, как среди здоровых лиц, так и среди пациентов, мужчины. В работе M. Verhagen et al. [13] указано, что генотип Met/Met может быть ассоциирован с мужским полом. На уровне морфологии мозга у носителей аллеля Met обнаружено уменьшение объемов дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа [12]. В исследовании Pezawas L. [11] было отмечено, что у носителей аллеля Met менее выражены предрасположенность к депрессии, агрессивности, суицидальному поведению, однако, эти качества ассоциированы с генами серотониновой системы [8]. В проведенных нами ранее исследованиях [6] показана ассоциация локуса T102C гена рецептора серотонина типа 2A 5-HT_{2A} с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций. Однако существуют данные, свидетельствующие об ассоциации аллеля Val полиморфизма

Val66Met с тревогой и депрессией [11]. Генотипирование по исследуемому локусу показало, что частота аллеля Val выше в группе пациентов с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем частота этого аллеля у больных депрессивными расстройствами и психически здоровых лиц (87, 83,6 и 82,5% соответственно), что, вероятно, подтверждает данные об утяжелении течения и ухудшении прогноза депрессивных расстройств при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [7]. Можно предположить, что нарушения в нейротрофической системе, вызванные генетическими мутациями, приводят к ухудшению нейропластичности и повреждению мозговых структур, связанных как с патофизиологией депрессии (гиппокамп), так и с произвольным контролем поведения (префронтальная кора) [5].

Заключение

В результате нашего исследования выявлена тенденция к снижению частоты встречаемости аллеля Met и гомозиготного генотипа Met/Met гена нейротрофического фактора мозга BDNF среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с группой психически и соматически здоровых людей. Наши данные согласуются с результатами исследований, проведенных в последние годы, и подтверждают участие нейротрофической системы в патогенезе аффективных расстройств, однако, вероятно, полиморфизм локуса гена BDNF влияет на поведение человека и развитие депрессивных расстройств через другие механизмы и системы, в том числе с участием серотонинергической системы.

Список литературы

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова – М.: Медицина, 2001. – С. 326.
2. Изнак А.Ф. Роль нейрональной пластичности в патогенезе и терапии аффективных расстройств: энциклопедия депрессий // Человек и лекарство: XII Российский национальный конгресс. – М., 2005. – С. 2–4.
3. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2а с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении / М.В. Алфимова, Т.В. Лежейко, В.Е. Голимбет, Г.И. Коровайцева, О.М. Лаврушина, Н.Ю. Колесина, Л.П. Фролова, А.А. Муратова, Л.И. Абрамова, В.Г. Каледя // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №4. – С. 62–69.
4. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
5. Морозов П.В. Суицидальность при депрессии: влияние генетических факторов и антидепрессантов // Психиатрия и психофармакология. – 2010 – №1. – С. 4–7.
6. Изучение полиморфных вариантов гена рецептора серотонина типа 2А 5-HT_{2A} при пограничных психических расстройствах / Л.А. Рядовая, Е.В. Гуткевич, О.М. Лаврушина, С.А. Иванова, В.Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – №4 (47) – С. 12–15.
7. Смулевич А.Б. Психосоматическая медицина // Психосоматические расстройства в общей медицине. – 2007. – №1. – С. 4–10.
8. Anguelova M. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter / M. Anguelova, C. Benkelfat, G. Turecki // Mol Psychiat. – 2003. – Vol. 8 – P. 646–653.
9. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children / Joan Kaufman, Bao-Zhu Yang, Heather Douglas-Palumberi, Damion Grasso, Deborah Lipschitz, Shadi Houshyar, John H. Krystal, and Joel Gelernter // Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 59. – P. 673–680.
10. Kocabas N.A. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder / N.A. Kocabas, I. Antonijevic, C. Faghel, C. Forray, S. Kasper, Y. Lecrubier, S. Linotte, I. Massat, J. Mendlewicz, M. Noro, S. Montgomery, P. Oswald, L. Snyder, J. Zohar, D. Souery // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 26, №1. – P. 1–10.
11. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression / Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Goldman A.L., Verchinski B.A., Chen G., Kolachana B.S. // Mol Psychiatry. – 2008. – Vol. 13 – P. 709–716.
12. Savitz J. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF / J. Savitz, M. Solms, R. Ramesar // Genes Brain Behavior – 2006. – Vol. 5. – P. 311–328.
13. Verhagen M. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity / Verhagen M. van der Meij A., van Deurzen P.A., Janzing J.G., Arias-Vasquez A., Buitelaar J.K. // Mol Psychiatry – 2010. – Vol. 15 – P. 260–71.
14. Yoshimura R. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients / R. Yoshimura, T. Kishi, A. Suzuki // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 35, №4. – P. 1022–1025.
15. Yu H. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry / H. Yu, Z.Y. Chen // Acta Pharmacol. Sin. – 2011. – Vol. 32, №1. – P. 3–11.
2. Iznak A.F. *Rol' nejronal'noj plastichnosti v patogeneze i terapii afektivnyh rasstrojstv: jenciklopedija depressij XII Rossijskijnacional'nyjkongress «Chelovek i lekarstvo»* (The role of neuronal plasticity in the pathogenesis and treatment of affective disorders: Encyclopedia of Depression XII Russian National Congress «Man and Drugs»). Moscow, 2005, pp. 2–4.
3. M.V. Alfimova, T.V. Lezhejko, V.E. Golimbet, G.I. Korumajceva, O.M. Lavrushina, N.Ju. Kolesina, L.P. Frolova, A.A. Muratova, L.I. Abramova, V. G. Kaleda. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. S.S. Korsakova, 2008, no.4, pp. 62–69.
4. Krasnov V.N. *Rasstrojstva afektivnospectra* (Affective disorder spectrum) Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011, 432 p.
5. Morozov P.V. *Psihiatrija i psihofarmakologija*- Psychiatry and Psychopharmacology, 2010 , no.1, pp. 4–7.
6. Ryadovaya L.A., Gutkevich E.V., Lavrushina O.M., Ivanova S.A., Semke V.Ya. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*- Siberian gerald of psychiatry and addiction psychiatry, 2007, no.4 (47), pp. 12–15.
7. Smulevich A.B. *Psihosomaticheskie rasstrojstva v obvej medicine*- Psychosomatic disorders in general medicine, 2007, no.1, pp. 4–10.
8. Anguelova M. A. *Benkelfat C., Turecki G.* Systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter – Mol. Psychiat., 2003, no.8 pp. 646–653.
9. Kaufman J., Yang B.-Z., Douglas -Palumberi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children .Biol. Psychiatry, 2006. –no. 59, pp. 673–680.
10. Kocabas N.A., Antonijevic I., Faghel C. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. Int. Clin. Psychopharmacol, 2011, no. 26 (1), pp. 1–10.
11. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Pezawas L. et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. Mol Psychiatry, 2008, no.13, pp. 709–716.
12. Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF .Genes Brain Behavior , 2006, no. 5, pp. 311–328.
13. Verhagen M., van der Meij A., van Deurzen P.A. et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. Mol Psychiatry, 2010., no. 15, pp. 260–71.
14. Yoshimura, R., Kishi, T., Suzuki, A. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients . Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2011, no.35(4), pp. 1022–1025.
15. Yu, H., Chen, Z. Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. Acta Pharmacol. Sin, 2011, no.32 (1), pp. 3–11.

References

1. Gusev E.I. *Ishemijagolovnog mozga* (Cerebral ischemia). Moscow: Medicina, 2001. 326 p.

Рецензенты:

Балашов П.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Куликова Н.В., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет Министерства образования и науки РФ», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 20.04.2012

УДК 616.61/63:615.835.3

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГБО ПРИ НЕКОТОРЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Шорманов И.С., Костюченко К.В., Ворчалов М.М., Рыжков А.И.,
Соколова Х.А., Чирков А.Н.**

*ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,
Ярославль, e-mail: 1129682@gmail.com*

Исследование посвящено изучению возможностей гипербарической оксигенации в коррекции органических гемодинамических расстройств и тканевой гипоксии, составляющих основу патогенеза некоторых урологических заболеваний. Основу работы составила оценка кровотока в стенке мочевого пузыря, почке и придатке яичка с помощью ультразвуковой доплерографии в послеоперационном периоде ТУР ДГПЖ, при остром пиелонефрите и остром эпидидимоорхите соответственно. Исследование проводилось на аппарате Toshiba – Xario SSA-660A. Проведен анализ показателей органной гемодинамики под влиянием гипербарической оксигенации, включенной в состав комплексной терапии каждой патологии. Гипербаротерапию проводили в камере БЛКС-301М. Изучение доплерографических показателей кровотока в артериях почек при остром пиелонефрите после курса ГБО показало снижение показателей индекса резистентности и пульсационного индекса в пораженной почке до нормальных значений, что говорит об улучшении кровоснабжения органа. По результатам доплерографии сосудов мочевого пузыря отмечено достоверное увеличение систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности на фоне проводимой терапии в исследуемой группе. У пациентов с острым эпидидимоорхитом по результатам доплерографии установлено, что после проведения ГБО улучшились показатели магистрального и тканевого кровотока.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, ГБО, острый пиелонефрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ТУР ДГПЖ, острый эпидидимоорхит

HEMODYNAMIC EFFECTS OF HBO IN SOME UROLOGIC DISEASES

**Shormanov I.S., Kostjuchenko K.V., Vorchalov M.M., Ryzhkov A.I.,
Sokolova C.A., Chirkov A.N.**

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: 1129682@gmail.com

Study investigates the possibilities of hyperbaric oxygenation in correction haemocirculation disorders and tissue hypoxia, which form the basis of the pathogenesis of some urological diseases. The basis of assessment of blood flow was in the wall of the bladder, kidney and epididymis using Doppler ultrasound in the postoperative period TUR BPH, acute pyelonephritis and acute epididymo-orchitis respectively. The study was conducted on the unit Toshiba – Xario SSA-660A. The analysis of indicators of organ hemodynamics under the influence of hyperbaric oxygen therapy that is included in the treatment of each disease. HBT performed in a chamber BLKS-301M. Doppler study of blood flow in the arteries of the kidneys with acute pyelonephritis after a course of HBO showed declines in the index of resistance and pulsatile index in the affected kidney to normal values, indicating an improvement of blood supply authority. As a result of vascular Doppler ultrasound of the bladder showed a significant increase in systolic blood flow velocity and decreased resistance index in the background of the therapy in the treatment group. In patients with acute epididymo-orchitis the results revealed that after the HBO main indicators have improved, and tissue blood flow.

Keywords: Hyperbaric Oxygen Therapy, HBO, acute pyelonephritis, benign prostatic hyperplasia, BPH TURP, acute epididymo-orchitis

В генезе воспалительных заболеваний и патологических состояний органов мочеполовой системы в последнее время большая роль отводится нарушению органной гемодинамики и закономерно развивающейся вслед за ней тканевой гипоксии [1].

Известно, что ишемические процессы в почечной ткани являются важным патогенетическим звеном в развитии воспаления [2–4]. Гипоксия влияет на состояние почечных функций, эффективность проводимой терапии и прогрессирование патологического процесса. Кроме того, почечная гипоксия может стать причиной общей артериальной гипоксемии, развивающейся как одно из звеньев синдрома полиорганной недостаточности, что особенно часто наблюдается при деструктивных формах пиелонефрита.

Поэтому борьба с гипоксемией у больных острым пиелонефритом должна рассматриваться как неотъемлемая часть комплекса лечебных мероприятий [5].

Гипоксия детрузора при доброкачественной гиперплазии предстательной железы обусловлена относительной недостаточностью кровообращения в гипертрофированной стенке мочевого пузыря, а также сдавлением аденоматозными узлами нижнепузырных артерий. Не последнюю роль в патогенезе расстройств мочеиспускания при ДГПЖ играет и возрастное снижение кровоснабжения детрузора из-за атеросклеротического поражения его артерий [6–8]. Именно гемодинамические нарушения являются определяющими в резидуальных дизурических расстройствах

после хирургического лечения гиперплазии простаты.

Актуальной проблемой современной урологии является острый эпидидимоорхит. Нередко он осложняет течение раннего послеоперационного периода у пациентов с ДГПЖ, а также развивается на фоне обострения хронического простатита [9]. Нарушения микроциркуляции и связанные с этим ишемия и тканевая гипоксия служат основой для прогрессирования острого эпидидимоорхита, что нередко приводит к необходимости в оперативном лечении [10].

Таким образом, различные по этиологии урологические заболевания имеют общие черты в отношении механизмов, лежащих в основе их развития. Изложенные моменты явились определяющими для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Основу исследования составила оценка кровотока в стенке мочевого пузыря, почке и придатке яичка с помощью ультразвуковой доплерографии в послеоперационном периоде ТУР ДГПЖ, при остром пиелонефрите и остром эпидидимоорхите соответственно. Исследование проводилось на аппарате Toshiba-Xario SSA-660A. Была изучена динамика показателей органной гемодинамики под влиянием гипербарической оксигенации, включенной в состав комплексной терапии каждой патологии. Гипербаротерапию проводили в камере БЛКС-301М.

Оценку кровотока в почках проводили у 20 больных острым пиелонефритом в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст $59 \pm 4,32$ г.), получающих 10 сеансов ГБО с экспозицией 60 минут под давлением 2,0 АТА. Из 20 пациентов у 4-х имели место сформированные абсцессы почки. Этим больным были выполнены органосохраняющие операции (санация гнойных очагов в почке), поэтому гипербарическая оксигенация проводилась им в послеоперационном периоде. У остальных 16 больных ГБО входило в комплекс консервативных мероприятий. Определяли максимальную систолическую скорость ($V_{\max}$), конечную (минимальную) диастолическую скорость ($V_{\min}$), индекс резистентности (IR) и пульсационный индекс (PI) в почечных артериях, сегментарных ветвях, артериях паренхимы в обеих почках.

Ультразвуковая доплерография сосудов стенки мочевого пузыря проводилась трансректальным датчиком 72 больным в возрасте от 57 до 73 лет (средний возраст $67 \pm 5,6$ лет) после ТУР ДГПЖ. При этом пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты исследуемой группы ($N = 33$) получали в послеоперационном периоде стандартную терапию (тамсулозин 0,4 мг в сутки + антибактериальные препараты) в сочетании с ГБО (10 сеансов с экспозицией 45 мин, под давлением 1,5 АТА). Пациенты контрольной группы ($N = 39$) получали только стандартную терапию. При этом изучались следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока, конечная диастолическая скорость кровотока и индекс резистентности. Указанные параметры оценивались дважды – непосредственно перед началом курса ГБО-терапии и после его завершения в исследуемой группе и до начала стандартной терапии послеоперационного периода

и после ее окончания в контрольной группе. 24 пациентам исследуемой и 21 пациенту контрольной групп через 6 месяцев после оперативного лечения выполнена повторная доплерография сосудов стенки мочевого пузыря.

Для исследования гемодинамики яичка при остром эпидидимоорхите нами применена скротальная эхография у 58 пациентов в возрасте от 29 до 62 лет (средний возраст $47 \pm 6,7$ лет). Больные контрольной группы ($N = 31$) получали стандартное лечение – антибиотикотерапию и противовоспалительные средства. Пациенты исследуемой группы ($N = 27$) наряду со стандартным лечением с первого дня получали ГБО (5 сеансов по 45 мин, под давлением 1,5 АТА). Мы проанализировали следующие показатели: пиковую систолическую ($V_{\max}$) и конечную диастолическую ($V_{\min}$) скорости кровотока, а также индекс резистентности (IR) в паренхиматозных и яичковой артериях.

Результаты исследований и их обсуждение

Допплерографические показатели кровотока в артериях почек при остром пиелонефрите после 10 сеансов гипербарической оксигенации показаны в табл. 1. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что после курса ГБО отмечается снижение показателей IR и PI в пораженной почке до нормальных значений, что говорит об улучшении кровоснабжения органа.

При сравнении всех показателей здоровой и пораженной почки после курса ГБО $p > 0,05$.

По результатам доплерографии сосудов мочевого пузыря отмечено достоверное увеличение систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности на фоне проводимой терапии в исследуемой группе. В контрольной группе изменения аналогичных показателей были менее значимы. При обследовании через 6 месяцев отмечено дальнейшее улучшение показателей кровотока в стенке мочевого пузыря, более выраженное в группе больных, получавших ГБО (табл. 2).

У пациентов с острым эпидидимоорхитом по результатам доплерографии установлено, что после проведения ГБО улучшались показатели магистрального и тканевого кровотока, тогда как у больных контрольной группы изменения аналогичных показателей были значительно менее выражены (табл. 3).

Заключение

Таким образом, в патогенезе целого ряда урологических заболеваний большое место занимают расстройства органного кровотока. Включение гипербарической оксигенации в комплексную терапию данной патологии позволяет компенсировать нарушения гемодинамики и добиться положительного лечебного эффекта.

Таблица 1

Допплерографические показатели кровотока в артериях почек при остром пиелонефрите до и после курса гипербарической оксигенации ($n = 20$)

Уровень снятия спектра		Vmax, см/с		Vmin, см/с		RI		PI	
		здоровая почка	пораженная почка	здоровая почка	пораженная почка	здоровая почка	пораженная почка	здоровая почка	пораженная почка
Почечная артерия	до ГБО	60,4 ± 0,38	60,0 ± 0,16	31,0 ± 0,43	29,5 ± 0,87	0,6 ± 0,02	0,7 ± 0,01*	1,0 ± 0,02	1,1 ± 0,02*
	после ГБО	59,2 ± 0,59	58,8 ± 0,16	30,3 ± 0,22	29,1 ± 0,86	0,60 ± 0,01	0,60 ± 0,02	0,96 ± 0,02	1,0 ± 0,03
Сегментарные артерии	до ГБО	52,4 ± 1,46	53,8 ± 0,97	26,6 ± 1,08	24,7 ± 0,38	0,6 ± 0,01	0,8 ± 0,02*	1,1 ± 0,02	1,3 ± 0,02*
	после ГБО	51,3 ± 1,46	49,5 ± 0,65	26,1 ± 1,13	24,6 ± 0,38	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,86 ± 0,02	0,90 ± 0,04
Артерии паренхимы	до ГБО	32,6 ± 0,76	32,0 ± 0,59	14,1 ± 0,38	13,5 ± 0,32	0,65 ± 0,03	0,8 ± 0,11	1,1 ± 0,01	1,4 ± 0,02*
	после ГБО	33,3 ± 0,76	32,0 ± 0,56	14,1 ± 0,38	13,5 ± 0,32	0,58 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,80 ± 0,06	0,90 ± 0,07

Примечание. знак * – изменения статистически достоверны по отношению к аналогичному показателю здоровой почки.

Таблица 2

Динамика показателей кровотока по данным доплерографии сосудов мочевого пузыря в исследуемой и контрольной группах

	До лечения*		После лечения**		Через 6 месяцев***	
	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа
Систолическая скорость кровотока (см/с)	10,26 ± 2,12	11,35 ± 1,89*	8,12 ± 1,74	11,86 ± 2,13	7,32 ± 1,36	8,38 ± 1,64
Диастолическая скорость кровотока (см/с)	1,85 ± 0,85*	1,70 ± 1,12	2,27 ± 0,93	1,90 ± 0,78	2,38 ± 0,75	2,16 ± 0,88*
Индекс резистентности	0,82 ± 0,02*	0,85 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,084 ± 0,02	0,65 ± 0,02	0,7 ± 0,02

Примечания:

* – до лечения исследуемая группа/контрольная группа $P > 0,05$;

** – после лечения исследуемая группа/контрольная группа $P < 0,05$;

*** – через 6 месяцев после лечения исследуемая группа/контрольная группа $P < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей кровотока в яичковой артерии по данным доплерографии в исследуемой и контрольной группах

	До лечения*		После лечения	
	исследуемая группа	контрольная группа	исследуемая группа	контрольная группа
Систолическая скорость кровотока (см/с)	16,8 ± 1,7	16,2 ± 1,4	24,2 ± 2,1	20,4 ± 2,2 **
Диастолическая скорость кровотока (см/с)	9,7 ± 0,21	8,9 ± 0,2	11,2 ± 0,3	8,8 ± 0,3
Индекс резистентности	0,74 ± 0,12	0,72 ± 0,19	0,52 ± 0,18.	0,63 ± 0,11.**

Примечания:

* – до лечения исследуемая группа/контрольная группа $P > 0,05$;

** – после лечения исследуемая группа/контрольная группа $P < 0,05$.

Список литературы

1. Лоран О.Б., Колбасов Д.Н., Митрохин А.А. Применение гипербарической оксигенации в лечении расстройств мочеиспускания у мужчин // Врач. – 2009. – № 1. – С. 30–32.
2. Комплексное лечение гнойно-септических осложнений урологических заболеваний с применением гипербарической оксигенации / Ю.Н. Букаев, Ф.П. Данилков, В.Б. Румянцев и др. // Почечная недостаточность и методы детоксикации в урологии: сборник науч. трудов. – М., 1998. – Т. 7. – С. 97–99.
3. Чугаев В.В. Оценка эффективности применения гипербарической оксигенации и низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении острого неструктурированного пиелонефрита: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
4. Эфферентная терапия в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде / В.Е. Антонова, А.Г. Мартов, А.П. Данилков, В.А. Максимов, А.Г. Наумов // Урология. – 2007. – № 4. – С. 94–99.
5. Руководство по гипербарической оксигенации / под ред. С.А. Байдина, А.Б. Граменицкого, Б.А. Рубинчика. – М., 2008.
6. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / О.Б. Лоран и др. // Урология и нефрология. – 1996. – №6. – С. 33–37.
7. Колбасов Д.Н. Гипербарическая оксигенация в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
8. Greenland J., Brading A. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs // J. Urol. – 2001. – №165. – P. 245–248.
9. Урашев А.С. Этиопатогенетическая диагностика и тактика лечения эпидидимоорхита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Аты, 1999.
10. Миронов В.Н. Оптимизация диагностики и лечения острого эпидидимоорхита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003.
2. Букаев Ю.Н., Данилков Ф.П., Румянцев В.Б. и др. Комплексное лечение гнойно-септических осложнений урологических заболеваний с применением гипербарической оксигенации. В кн.: Поchechnaja nedostatochnost' i metody detoksikacii v urologii: Sbornik nauch. trudov. M., 1998. T. 7. pp. 97–99.
3. Chugaev V.V. Ocenka ehffektivnosti primeneniya giperbaricheskoy oksigenacii i nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya v kompleksnom lechenii ostrogo neobstruktivnogo pielonefrita: diss... kand.med.nauk, M. 2008.
4. Antonova V.E., Martov A.G., Danilov A.P., Maksimov V.A., Naumov A.G. Ehfferentnaja terapiya v kompleksnom lechenii ostrogo gnojnogo pielonefrita v rannem posleoperacionnom periode // Urologija. 2007. no. 4. pp. 94–99.
5. Rukovodstvo po giperbaricheskoy oksigenacii / Pod red. Bajdina S.A., Gramenickogo A.B., Rubinchika B.A. M. 2008.
6. Loran O.B. i dr. Rol' gipoksii detruzora v patogeneze rasstrojstv mocheispushkanija u bol'nykh dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy. //Urologija i nefrologija. 1996. no. 6. pp. 33–37.
7. Kolbasov D. N. Giperbaricheskaja oksigenacija v lechenii bol'nykh dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy. Avtoref. kand. med. nauk / MGMSU. M., 2009. 23 p.
8. Greenland J., Brading A. The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs // J. Urol. 2001;165:245–248.
9. Urashev A. S. Ehtiopatogeneticheskaja diagnostika i takтика lechenija ehpididimoorkhita. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Alma-Aty, 1999.
10. Mironov V.N. Optimizacija diagnostiki i lechenija ostrogo ehpididimoorkhita // Avtoref. dis. kand. med. nauk.- Sankt-Peterburg. 2003.

Рецензенты:

Хорев А.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Ярославль;

Дряженков И.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Ярославль.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012

УДК 616.314.17-008.1:616.311.2-002:616.71-002.1

СТЕПЕНЬ И ХАРАКТЕР ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА И ОСТРЫМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Юдина Н.А., Ирышкова О.В., Лунев М.А., Успенская М.Н., Блеканова В.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,

Курск, e-mail: ala-loc@yandex.ru

У больных с обострением хронического катарального генерализованного гингивита на системном, в большей степени на местном уровне, установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, ИЛ-2, активация системы комплемента, процессов перекисного окисления липидов, снижение регуляторов системы комплемента, активности антиоксидантных ферментов и дисбаланс противовоспалительных механизмов. При хроническом генерализованном пародонтите обнаружены аналогичные по направленности, но более выраженные иммунометаболические изменения. Показатели больных острым одонтогенным остеомиелитом были максимально нарушенными и дополнительно характеризовались снижением концентрации регуляторов системы комплемента, активности антиоксидантных ферментов и общей антиоксидантной активности плазмы крови.

Ключевые слова: хронический катаральный генерализованный гингивит, хронический генерализованный пародонтит, острый одонтогенный остеомиелит челюстно-лицевой области, иммунометаболические нарушения

DEGREE AND NATURE OF IMMUNOMETABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES PARODONTAL AND THE ACUTE DONTOGENOUS OSTEOMYELITIS OF MAXILLOFACIAL AREA

Yudina N.A., Iryshkova O.V., Lunev M.A., Uspenskaya M.N., Blekanova V.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ala-loc@yandex.ru

At patients with an exacerbation of a chronic catarrhal generalized ulitis on system, in a greater degree at local level, rising of concentration of proinflammatory cytokines, ИЛ-2, activation of system of a complement, processes peroxidations of lipids, depression of regulators of system of a complement, activity of antioxidatic enzymes and a disbalance of antiinflammatory mechanisms is established. At chronic generalized parodontitis are found out similar on an orientation, but more expressed immunometabolic changes. Indicators sick of an acute dontogenous osteomyelitis were as much as possible broken and were in addition characterized by depression of concentration of regulators of system of a complement, activity of antioxidatic enzymes and the general antioxidizing activity of a blood plasma.

Keywords: chronic catarrhal generalized ulitis, chronic generalized periodontal disease, acute dontogenous osteomyelitis of maxillofacial area, immunometabolic disturbances

В настоящее время воспалительные заболевания пародонта имеют повсеместное распространение. По различным статистическим данным хроническими воспалительными заболеваниями пародонта, такими как хронический катаральный генерализованный гингивит (ХКГГ) и хронический генерализованный пародонтит (ХГП), страдает от 90 до 100% взрослого населения [1]. Основу патогенеза этих заболеваний составляют иммунометаболические нарушения, развивающиеся при ХКГГ на патогенную флору, содержащуюся в мягком зубном налете, а при ХГП – в связи с перекрестной сенсибилизацией к тканям пародонта в ответ на микробную инвазию. В свою очередь иммунные и оксидантные изменения, характеризующиеся нарушениями взаимодействия врожденных и адаптивных форм иммунного ответа, как на системном, так и на локальном уровне, приводят к повреждению тканей пародонта, облегчая микрофлоре доступ в глубже лежащие ткани. При этом на фоне иммунометаболических

нарушений и процессов репаративной регенерации создаются предпосылки для перехода одних форм хронических воспалительных заболеваний пародонта в другие, в частности, к прогрессированию ХКГГ и развитию ХГП [5]. В то же время хронические воспалительные заболевания пародонта являются одной из причин для развития наиболее тяжелого воспалительного заболевания челюстно-лицевой области – острого одонтогенного остеомиелита (ООЧЛО). Причиной заболевания служит микробная инвазия, вызывающая формирование грануляционной ткани, нарушение иммунной реактивности и развитие аутоенсибилизации, а решающее значение в развитии гнойно-некротического процесса в кости, его протяженности играют переохлаждение, переутомление, стрессовые ситуации и т.д., а также проводимая лекарственная терапия [7].

В связи с этим целью исследования стала сравнительная оценка системных и местных иммунометаболических нарушений

у больных с хроническим катаральным генерализованным гингивитом, хроническим генерализованным пародонтитом и острым одонтогенным остеомиелитом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 48 пациентов с обострением ХКГГ при переломе тела нижней челюсти, 35 больных с острым одонтогенным остеомиелитом челюстно-лицевой области, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» и 52 – с клиническими признаками обострения ХГП, находившихся на лечении в стоматологической клинике «Лик-центр», г. Москва.

Критериями включения в исследование были: возраст от 20 до 50 лет, верифицированные диагнозы ХКГГ, ХГП, ООЧЛО, пациенты, не получавшие ранее специализированной помощи по поводу исследуемых патологий, наличие сопутствующих заболеваний в стадии ремиссии, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

В плазме крови и смыве из десневого кармана определяли концентрацию ИЛ-2, ИФ α , провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra), компонентов комплемента (C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a}) и ингибиторов системы комплемента (фактор H, C_1 -ингибитор) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст» и НПО «Цитокин».

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию ацилгидроперекисей и малонового диальдегида в плазме крови и смыве из десневого кармана [4]. Кроме этого определяли активность каталазы [3] и супероксиддисмутазы [2]. Общую антиокислительную активность плазмы крови определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Оптическую плотность измеряли при 532 нм через 48 часов инкубации при 40 °С. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота исследовали спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. В качестве контроля исследовали плазму крови и смыв из десневого кармана пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта.

Результаты исследования и их обсуждение

В плазме крови больных с обострением ХКГГ при переломе тела нижней челюсти до лечения установлено повышение в 1,5–2 раза концентрации ИЛ-2, провоспалительных (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов, активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути, усиление процессов ПОЛ, но снижение уровня ИЛ-10, ИЛ-1Ra, регуляторов системы комплемента, активности СОД и концентрации CM_{NO} (табл. 1).

Таблица 1

Изменение иммунометаболических показателей на системном уровне у больных ХКГГ, ХГП и ООЧЛО до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	ХКГГ	ХГП	ООЧЛО
ФНО α	пкг/мл	10,5 $\pm$ 0,7	14,3 $\pm$ 1,2 ^{*1}	21,2 $\pm$ 1,1 ^{*1,2}	19,3 $\pm$ 1,5 ^{*1,2}
ИЛ-1 α	пкг/мл	11,6 $\pm$ 1,2	10,5 $\pm$ 1,5	15,78 $\pm$ 0,41 ^{*1,2}	15,03 $\pm$ 2,9 ^{*1,2}
ИЛ-2	пкг/мл	0,2 $\pm$ 0,03	1,31 $\pm$ 0,04 ^{*1}	8,1 $\pm$ 0,9 ^{*1,2}	2,3 $\pm$ 0,4 ^{*1-3}
ИЛ-6	пкг/мл	21,9 $\pm$ 2,3	27,1 $\pm$ 1,2 ^{*1}	28,3 $\pm$ 2,7 ^{*1}	30,3 $\pm$ 3,4 ^{*1}
ИЛ-8	пкг/мл	2,0 $\pm$ 0,11	2,51 $\pm$ 0,1 ^{*1}	2,9 $\pm$ 0,05 ^{*1,2}	3,81 $\pm$ 0,46 ^{*1-3}
ИЛ-18	пкг/мл	5,0 $\pm$ 0,23	4,45 $\pm$ 0,9	5,63 $\pm$ 0,36	16,9 $\pm$ 1,3 ^{*1-3}
ИФ α	пкг/мл	8,3 $\pm$ 0,8	8,61 $\pm$ 0,92	7,5 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,5 ^{*1}
ИЛ-4	пкг/мл	0,3 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,03	10,1 $\pm$ 0,79 ^{*1}	0,64 $\pm$ 0,05 ^{*1-3}
ИЛ-10	пкг/мл	12,5 $\pm$ 1,4	4,62 $\pm$ 0,14 ^{*1}	6,48 $\pm$ 0,16 ^{*1,2}	8,65 $\pm$ 0,51 ^{*1-3}
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	52,0 $\pm$ 8,1	37,3 $\pm$ 4,38 ^{*1}	54,25 $\pm$ 9,8 ^{*2}	59,9 $\pm$ 3,1 ^{*2}
C_3	мг/дл	65,1 $\pm$ 5,0	91,2 $\pm$ 4,9 ^{*1}	184,2 $\pm$ 14,7 ^{*1,2}	103,2 $\pm$ 8,4 ^{*1,3}
C_{3a}	нг/мл	47,32 $\pm$ 3,9	85,2 $\pm$ 5,72 ^{*1}	100,1 $\pm$ 11,1 ^{*1,2}	119,25 $\pm$ 12,1 ^{*1-3}
C_4	мг/дл	20,3 $\pm$ 4,1	34,2 $\pm$ 3,0 ^{*1}	35,1 $\pm$ 4,5 ^{*1}	30,2 $\pm$ 4,02 ^{*1}
C_5	мг/мл	34,2 $\pm$ 3,1	30,2 $\pm$ 3,1	70,1 $\pm$ 4,8 ^{*1}	30,2 $\pm$ 4,1 ^{*2}
C_{5a}	нг/мл	4,0 $\pm$ 0,06	6,31 $\pm$ 0,5 ^{*1}	8,06 $\pm$ 0,61 ^{*1,2}	5,6 $\pm$ 0,09 ^{*1,3}
C_1 -инг.	мкг/мл	250,1 $\pm$ 12,3	95,9 $\pm$ 12,7 ^{*1}	141,6 $\pm$ 10,2 ^{*1,2}	70,6 $\pm$,82 ^{*1-3}
Фактор H	мкг/мл	148,3 $\pm$ 10,4	118,3 $\pm$ 6,8 ^{*1}	334,9 $\pm$ 18,9 ^{*1,2}	80,5 $\pm$ 5,09 ^{*1-3}
МДА	мкмоль/л	2,3 $\pm$ 0,16	4,1 $\pm$ 0,11 ^{*1}	8,2 $\pm$ 1,3 ^{*1,2}	5,3 $\pm$ 0,12 ^{*1,3}
АГП	усл. ед.	1,1 $\pm$ 0,03	2,4 $\pm$ 0,04 ^{*1}	2,3 $\pm$ 0,02 ^{*1}	3,7 $\pm$ 0,04 ^{*1-3}
Кат	мккат/л	11,1 $\pm$ 1,58	15,0 $\pm$ 0,28 ^{*1}	12,5 $\pm$ 1,13 ^{*2}	9,0 $\pm$ 0,42 ^{*1-3}
СОД	уе/мл	56,6 $\pm$ 3,4	23,83 $\pm$ 4,09 ^{*1}	36,7 $\pm$ 4,08 ^{*1}	5,35 $\pm$ 0,24 ^{*1-3}
ОАА	%	41,0 $\pm$ 3,7	40,6 $\pm$ 4,2	39,89 $\pm$ 0,32	14,6 $\pm$ 3,45 ^{*1-3}
CM_{NO}	мкмоль/л	13,5 $\pm$ 0,1	7,4 $\pm$ 0,9 ^{*1}	4,15 $\pm$ 0,03 ^{*1,2}	6,21 $\pm$ 0,36 ^{*1,3}

У больных ХГП до начала лечения в плазме крови наблюдались аналогичные по направленности изменения иммунометаболических показателей, но отмечалось более выраженное повышение содержания ИЛ-2, ФНО α , ИЛ-8, C $_3$, C $_{3a}$, C $_{5a}$ -компонентов комплемента, МДА, снижение концентрации SM $_{NO}$. Уровни ИЛ-10 и C $_1$ -ингибитора были также сниженными, но в меньшей степени. Отличительной особенностью пациентов с ХГП было повышение концентрации ИЛ-1 α , противовоспалительного ИЛ-4, C $_5$ -компонента комплемента, фактора Н, нормальный уровень ИЛ-1 Ra и активность каталазы (см. табл. 1).

При ООЧЛО до лечения в плазме крови наблюдались максимально выраженные воспалительные изменения, так как аналогично предыдущим группам больных наблюдалось повышение содержания ИЛ-2, провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6), противовоспалительного ИЛ-4, активация системы комплемента по классическому

и альтернативному путям, при снижении уровня регуляторов (C $_1$ -ингибитора и фактора Н), стимуляция процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации SM $_{NO}$, но в отличие от пациентов с ХКГГ и ХГП дополнительно повышалось содержание ИЛ-18, ИФ α , снижалась активность каталазы, СОД и ОАА (см. табл. 1).

На локальном уровне изменения иммунометаболических показателей находились в прямой пропорциональной зависимости от степени выраженности и распространенности патологического процесса. При ХКГГ в смыве из десневого кармана оказалась повышенной концентрация ФНО α , ИЛ-6, рецепторного антагониста к ИЛ-1, отмечалась более выраженная активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути с параллельным ростом уровней регуляторов (C $_1$ -ингибитора и фактора Н) и стимуляция процессов ПОЛ на фоне сниженного уровня ИЛ-10 и активности антиоксидантных ферментов – каталазы и СОД (табл. 2).

Таблица 2

Изменение иммунометаболических показателей на местном уровне у больных ХКГГ, ХГП и ООЧЛО до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	ХКГГ	ХГП	ООЧЛО
ФНО α	пкг/мл	5,3 $\pm$ 0,7	12,1 $\pm$ 1,4 ^{*1}	28,4 $\pm$ 3,1 ^{*1,2}	31,8 $\pm$ 3,2 ^{*1-3}
ИЛ-1 α	пкг/мл	6,0 $\pm$ 1,2	5,14 $\pm$ 0,84	13,8 $\pm$ 0,32 ^{*1,2}	28,8 $\pm$ 0,32 ^{*1-3}
ИЛ-2	пкг/мл	0,3 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,04	7,2 $\pm$ 0,88 ^{*1,2}	12,8 $\pm$ 1,25 ^{*1-3}
ИЛ-6	пкг/мл	12,0 $\pm$ 2,1	15,1 $\pm$ 1,3 ^{*1}	26,2 $\pm$ 3,0 ^{*1,2}	28,1 $\pm$ 2,7 ^{*1,2}
ИЛ-8	пкг/мл	3,2 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,05	11,37 $\pm$ 0,53 ^{*1,2}	11,0 $\pm$ 0,97 ^{*1,2}
ИЛ-18	пкг/мл	51,0 $\pm$ 2,2	52,7 $\pm$ 4,8	147,2 $\pm$ 10,2 ^{*1,2}	87,2 $\pm$ 5,2 ^{*1-3}
ИФ α	пкг/мл	3,1 $\pm$ 0,6	2,91 $\pm$ 0,4	10,5 $\pm$ 0,81 ^{*1,2}	8,2 $\pm$ 0,4 ^{*1,2}
ИЛ-4	пкг/мл	1,0 $\pm$ 0,04	1,17 $\pm$ 0,1	4,16 $\pm$ 0,02 ^{*1}	4,16 $\pm$ 0,02 ^{*1}
ИЛ-10	пкг/мл	6,0 $\pm$ 1,0	4,0 $\pm$ 0,2 ^{*1}	3,67 $\pm$ 0,08 ^{*1}	11,67 $\pm$ 0,08 ^{*1-3}
ИЛ-1 Ra	пкг/мл	50,4 $\pm$ 4,4	127,8 $\pm$ 10,8 ^{*1}	221,0 $\pm$ 45,7 ^{*1,2}	71,0 $\pm$ 5,76 ^{*1-3}
C $_3$	мг/дл	2,76 $\pm$ 0,3	6,41 $\pm$ 0,71 ^{*1}	21,4 $\pm$ 1,2 ^{*1,2}	27,1 $\pm$ 1,2 ^{*1-3}
C $_{3a}$	нг/мл	10,6 $\pm$ 1,3	34,08 $\pm$ 2,44 ^{*1}	36,7 $\pm$ 6,1 ^{*1}	56,61 $\pm$ 0,12 ^{*1-3}
C $_4$	мг/дл	8,07 $\pm$ 0,7	12,9 $\pm$ 1,1 ^{*1}	10,4 $\pm$ 0,8 ^{*1}	22,1 $\pm$ 2,3 ^{*1-3}
C $_5$	мг/мл	5,2 $\pm$ 0,41	10,0 $\pm$ 1,06 ^{*1}	10,2 $\pm$ 0,71 ^{*1}	15,2 $\pm$ 0,11 ^{*1-3}
C $_{5a}$	нг/мл	0,41 $\pm$ 0,04	0,84 $\pm$ 0,03 ^{*1}	2,4 $\pm$ 0,04 ^{*1,2}	5,4 $\pm$ 0,12 ^{*1-3}
C $_1$ -инг.	мкг/мл	23,4 $\pm$ 3,9	59,6 $\pm$ 3,6 ^{*1}	52,47 $\pm$ 5,7 ^{*1}	11,81 $\pm$ 1,2 ^{*1-3}
Фактор Н	мкг/мл	15,2 $\pm$ 1,8	29,8 $\pm$ 4,5 ^{*1}	102,9 $\pm$ 2,4 ^{*1}	2,9 $\pm$ 1,4 ^{*1-3}
sIgA	мг/мл	9,7 $\pm$ 1,4	4,59 $\pm$ 0,15 ^{*1}	6,4 $\pm$ 0,31 ^{*1,2}	2,13 $\pm$ 0,09 ^{*1-3}
МДА	мкмоль/л	0,27 $\pm$ 0,02	3,4 $\pm$ 0,04 ^{*1}	4,3 $\pm$ 0,11 ^{*1,2}	5,83 $\pm$ 0,04 ^{*1-3}
АГП	усл. ед.	0,13 $\pm$ 0,01	2,17 $\pm$ 0,02 ^{*1}	3,03 $\pm$ 0,05 ^{*1,2}	4,41 $\pm$ 0,04 ^{*1-3}
Кат	мккат/л	4,6 $\pm$ 0,03	0,87 $\pm$ 0,12 ^{*1}	5,37 $\pm$ 0,12 ^{*1,2}	3,37 $\pm$ 0,12 ^{*1-3}
СОД	уе/мл	2,3 $\pm$ 0,02	0,85 $\pm$ 0,07 ^{*1}	1,2 $\pm$ 0,08 ^{*1,2}	0,2 $\pm$ 0,08 ^{*1-3}
SM $_{NO}$	мкмоль/л	5,5 $\pm$ 0,1	2,33 $\pm$ 0,03 ^{*1}	3,82 $\pm$ 0,03 ^{*1,2}	1,41 $\pm$ 0,03 ^{*1-3}

При ХГП на местном уровне оказались повышенными все провоспалительные (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), противовоспалительный (ИЛ-4) цитокины, иммунорегуляторный ИЛ-2, ИФ α , рецепторный

антагонист ИЛ-1 Ra, все изученные компоненты системы комплемента, и ее регуляторы, промежуточные (МДА) и конечные (АГП) продукты перекисного окисления липидов, активность каталазы. Дополни-

тельным отрицательным фактором явилось снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, sIgA, активности СОД и уровня $СМ_{NO}$ (см. табл. 2).

У пациентов с ООЧЛО изменения были еще более выраженными, но отличительной особенностью от показателей больных ХКГГ и ХГП было повышение уровня ИЛ-10, при снижении регуляторов системы комплемента (фактора Н и C_1 -ингибитора), активности антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) и концентрации $СМ_{NO}$ (см. табл. 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженных иммунометаболических изменениях на местном уровне. В ротовой полости при всех исследованных патологиях развивается картина иммунного воспаления, характеризующая дисбалансом противовоспалительных механизмов (повышение ИЛ-4 и снижение ИЛ-10). При ООЧЛО наблюдаются максимальные уровни хемотаксических факторов клеток эффекторов, в частности, ИЛ-8. Кроме того, наблюдается значительное повышение C_{3a} и C_{5a} -компонентов комплемента, которые являются не только хемотаксантами для нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, но и имеют анафилотоксическую активность, вызывая дегрануляцию тучных клеток и выделение медиаторов воспаления [6]. В свою очередь, привлеченные в очаг воспаления клетки иммунной системы, не только поглощают опсонизированные системой комплемента микроорганизмы, но и активируются в присутствии отдельных ее компонентов, выделяя в интерстициальное пространство активные радикалы кислорода, инициирующие процессы перекисного окисления липидов, запуск каскада арахидоновой кислоты, проявляющийся в картине воспаления [8].

Дисбаланс противовоспалительных цитокинов (повышение уровня ИЛ-4 и снижение ИЛ-10) в настоящем исследовании, вероятно, также связан с нарушением функции макрофагов, являющихся основными продуцентами ИЛ-10, который тормозит миграцию в очаг воспаления нейтрофилов и макрофагов. С другой стороны, синтез ИЛ-10 может тормозиться активированными компонентами комплемента C_{3a} и C_{5a} , а повышение продукции ИЛ-4 может быть обусловлено тем, что этот цитокин синтезируется и другими клетками, выделяющими его компенсаторно в ответ на воспаление. При этом максимальная недостаточность регуляторных механизмов наблюдается при ООЧЛО, так как наблюдалось снижение регуляторов системы комплемента, активности антиоксидантных ферментов, несмотря на повышение концентрации ИЛ-10 на местном уровне.

В связи с этим можно констатировать, что у больных с воспалительными заболеваниями пародонта и острым одонтогенным

остеомиелитом челюстно-лицевой области на системном, в большей степени на местном уровне развивается выраженная воспалительная реакция, зависящая от степени и распространенности патологического процесса, что настоятельно требует дифференцированного профильного подхода к коррекции иммунометаболических нарушений.

Список литературы

1. Безрукова И.В. Основные факторы риска, прогноз течения и результатов лечения быстро прогрессирующего пародонтита // Пародонтология. – 2004. – №1. – С. 15–19.
2. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.Н. Потапов, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
4. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 67–69.
5. Тебloeва, Л.М. Роль приобретенного иммунитета в прогрессировании заболеваний пародонта / Л.М. Тебloeва, Л.А. Дмитриева, К.Г. Гуревич // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т.11, №1. – С. 16–21.
6. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
7. Шестериков А.С. Одонтогенный остеомиелит челюстей. – <http://www.karat-master.ru/stati/odontogennyj-osteomielit-cheljustej>.
8. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

References

1. Bezrukova, I.V. Osnovnye faktory riska, prognoz techeniya i rezul'tatov lecheniya bystroprogresirujushhego parodontita / I.V. Bezrukova // Parodontologija. 2004. no. 1. pp. 15–19.
2. Kostjuk, V.A. / Prostoji i chuvstvitel'nyj metod opredelenija superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii oksilenija kvercetina / V.A. Kostjuk, A.N. Potapov, Zh.V. Kovaleva // Voпр. med. khimii. 1990. no. 2. pp. 88–91.
3. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M.A. Koroljuk, L.I. Ivanova, I.G. Majjorova i dr. // Lab. delo. 1988. no. 1. pp. 16–19.
4. Stal'naja, I.D. Metod opredelenija malonovogo dial'degida s pomoshh'ju tiobarbiturovoj kisloty / I.D. Stal'naja, T.G. Garishvili // Sovremennye metody v biokhimii. M.: Medicina, 1977. pp. 67–69.
5. Tebloeva, L.M. Rol' priobretennogo immuniteta v progressirovanii zabolovanij parodonta / L.M. Tebloeva, L.A. Dmitrieva, K.G. Gurevich // Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemakh. 2012. T.11, no. 1. pp. 16–21.
6. Khaitov, R.M. Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii: immunodiagnostika zabolovanij immunnoj sistemy / R.M. Khaitov, A.A. Jarilin, B.V. Pinegin. M.: GEOTAR-Media, 2009. 352 p.
7. Shesterikov, A.S. Odontogennyj osteomielit cheljustej / A.S. Shesterikov // <http://www.karat-master.ru/stati/odontogennyj-osteomielit-cheljustej>.
8. Jarilin, A.A. Immunologija: uchebnik / A.A. Jarilin – GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, директор медицинского института, зав. кафедрой иммунологии и специализированных дисциплин ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Орел;

Шевченко Л.В., д.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Иоасафа», профессор кафедры стоматологии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 20.04.2012

УДК 577.218

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ПРОДУЦЕНТ СОМАТОЛИБЕРИНА КУРИЦЫ НА ОСНОВЕ БАЦИЛЛ

^{1,2,3}Белякова А.В., ³Эпова Е.Ю., ⁴Гра О.А., ^{2,4}Зылькова М.В., ^{2,5}Плаксына А.Г.,
²Смирнова М.С., ⁶Елагина Е.М., ^{2,7}Филимонова Н.А., ⁵Хасанова А.Р.,
⁵Смирнова А.В., ⁵Казеева Т.Н., ^{2,7}Шибеева А.В., ²Шевелев А.Б., ^{3,5}Алешин В.В.

¹ФГУ «Федеральный центр токсикологической и радиационной безопасности животных»,
Казань, e-mail: mary.zyl@mail.ru;

²ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им М.П. Чумакова» РАМН, РФ,
Московская обл. поселок сельского типа Институт полиомиелита;

³ФГБОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины
и биотехнологии имени К.И. Скрябина», Москва;

⁴ФГБОУ ВПО «Московский педагогический государственный университет», Москва;

⁵ФГБОУ ВПО «Набережночелнинский институт социально-педагогических
технологий и ресурсов», Набережные Челны;

⁶ГОУ ВПО «Смоленский государственный университет», Смоленск;

⁷УРАН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля», Москва

Разработка методов перорального введения пептидных ростовых факторов сельскохозяйственным животным, в частности, в составе рекомбинантных пробиотических препаратов, может рассматриваться в качестве перспективного подхода к снижению себестоимости животноводческой продукции и обеспечения конкурентоспособности ее производства. Одним из наиболее эффективных в этом отношении средств является соматолиберин – релизинг-фактор гормона роста. В связи с этим целью работы было создание новых векторных систем для экспрессии полусинтетических генов соматолиберина курицы, способных стабильно функционировать в составе бациллярных штаммов со свойствами пробиотиков. Получены три конструкции, содержащие промотор гена *wprA*, мини-ген E-пептида и производные гена соматолиберина, кодирующие либо пептид-предшественник (слитые GHRH и PACAP), либо фрагменты, соответствующие изолированным пептидным гормонам GHRH и PACAP. Сконструированы штаммы *B. subtilis*, несущие эти конструкции. Таким образом, созданы перспективные продуценты пептидных гормонов, позволяющие проводить испытания биологической активности живых пробиотических препаратов, содержащих производные соматолиберина птицы во внутриклеточной форме, путём их перорального введения.

Ключевые слова: птицеводство, анаболический эффект, соматолиберин, *B. subtilis*, SLN, GHRH, PACAP

RECOMBINANT PRODUCER OF CHICKEN SOMATOLIBERIN IN BACILLI

^{1,2,3}Belyakova A.V., ³Epova E.Y., ⁴Gra O.A., ^{2,4}Zylkova M.V., ^{2,5}Plaksina A.G.,
²Smirnova M.S., ⁶Elagina E.M., ^{2,7}Filimonova N.A., ⁵Khasanova E.R., ⁵Smirnova A.V.,
⁵Kazeeva T.N., ^{2,7}Shibaeva A.V., ²Shevelev A.B., ^{3,5}Aleshin V.V.

¹Federal Center for Toxicological and Radiation Safety of Animals, Kazan, e-mail: mary.zyl@mail.ru;

²Federal State Budgetary Institution «Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis»
of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow region, community of Institute of poliomyelitis;

³Moscow state academy of veterinary medicine and biotechnology by K.I. Skryabin, Moscow;

⁴Moscow Pedagogical State University, Moscow;

⁵Naberezhnye Chelny Institute for social and pedagogic technologies and resources, Naberezhnye Chelny;

⁶Smolensk state university, Smolensk;

⁷Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

Establishing methods of per ore administration of peptide growth factors to farm animals within recombinant probiotic preparations may be suggested as an approach to reducing production cost of animal breeding and elevating its economic efficiency. Somatoliberin (GHRH, growth hormone releasing hormone) is one of the most promising compounds. In this respect, a new genetically sustainable vector system for semi-synthetic chicken somatoliberin gene expression in probiotic bacillary strains was designed. It includes *wprA* gene promoter, E-peptide min-gene and somatoliberin gene derivatives are engineered. Three expression constructs encoding either GHRH+PACAP common precursor, or fragments corresponding to the mature peptide hormones GHRH and PACAP were assembled. *B. subtilis* strains bearing these constructs in the chromosome were obtained. Therefore prospective peptide hormone producer strains suitable for testing biological activity of probiotics preparations bearing chicken somatoliberin up on per ore administration were obtained.

Keywords: poultry, anabolic effect, somatoliberin, *B. subtilis*, SLN, GHRH, PACAP

В настоящее время применение стимуляторов роста на птицеводческих предприятиях приобрело массовый характер и является важнейшим фактором снижения

себестоимости продукции и обеспечения ее конкурентоспособности в условиях быстрого роста производства. В то же время получение очищенных субстанций росто-

вых факторов, пригодных для парентерального применения, остается дорогостоящим в применении и требует длительных сроков на разработку. В результате птицеводческим хозяйствам приходится прибегать к массовому применению потенциально опасных для потребителя химических средств стимулирования роста: синтетическим стероидным гормонам [3]. Экономически эффективной и безопасной для человека альтернативой этому укоренившемуся на практике подходу является разработка живых вакцин и продуцентов ростовых факторов на базе полностью безопасных микроорганизмов, обладающих естественной антагонистической активностью к энтеропатогенам, в частности, мезофильных видов бацилл [5]. Этот подход не является полностью новым: в течение многих лет он оправдывает себя в ходе применения пробиотических штаммов, большинство из которых являются природными продуцентами бактерицидных пептидов.

Эти штаммы представляют собой экономически эффективный и полностью безопасный заменитель антибиотиков. Применение таких штаммов в качестве добавки в корм вызывает пролонгированный эффект подавления патогенной микрофлоры, в то же время, улучшая метаболический потенциал среды кишечника за счет синтеза витаминов, полисахаридов и других биологически активных веществ. В совокупности применение пробиотиков в птицеводстве существенно снижает смертность поголовья, приводя к повышению суточных привесов [5]. Введение в геном эффективных пробиотических штаммов бацилл генов ростовых факторов, в частности, гена соматолиберина, может существенно дополнить и расширить лечебно-профилактический эффект от их применения, практически не увеличивая затраты на получение препаратов по сравнению с традиционными штаммами.

Существенным фактором, осложняющим практическое использование потенциала пробиотических препаратов на основе бацилл, является несовершенство экспрессионных систем введения чужеродных генов в эти микроорганизмы. Существующие плазмидные векторы для бацилл не обладают достаточной репликативной и физиологической стабильностью. Кроме того, введение в организм сельскохозяйственных животных внехромосомных генетических элементов нежелательно с точки зрения биобезопасности [6].

Целью настоящей работы явилось создание новых векторных систем для экспрессии полусинтетических генов соматолиберина курицы, способных стабильно

функционировать в составе бациллярных штаммов при получении бактериального препарата пробиотического назначения в промышленных условиях и пригодного для применения на отечественных птицеводческих предприятиях.

Материалы и методы исследования

Для конструирования рекомбинантных пробиотических штаммов бацилл был разработан и синтезирован вариант гена соматолиберина курицы, оптимизированный для экспрессии в бактериях. Для этого с помощью ПЦР из генома курицы были клонированы два экзона гена соматолиберина [4], которые затем были сшиты и введены в состав вектора pQE30 (Qiagen, США). Геномная ДНК курицы была выделена из мышечной ткани методом фенольной экстракции [2, 7]. Полученная базовая конструкция pQE-SLN была использована для амплификации искусственных генов, кодирующих производные предшественника соматолиберина (пептиды GHRH и PACAP) с последующим введением ПЦР-продуктов желаемой последовательности в состав вектора pQE30 и получением конструкций pQE-GHRH и pQE-PACAP. Полученные конструкции использовали для получения интегративных векторов для экспрессии в клетках *B. subtilis*. Для этого в конструкцию pQE-SLN вводили промотор гена *WprA B. subtilis* и мини-ген E-пептида устойчивости к эритромицину. Правильность трансгенной вставки контролировали посредством прямого секвенирования.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании известной интрон-экзонной организации гена соматолиберина курицы были сконструированы две пары праймеров SLN1-SLN2 и SLN3-SLN4 (рис. 1). Праймеры позволяли получить ген соматолиберина, кодирующий полноразмерный зрелый гормон без пропептида и секреторного лидера, аминокислотная последовательность которого соответствует сплайсоформе I первичного транскрипта. На 5'-конец праймера SLN3 была введена последовательность из 20 нуклеотидов, комплементарная праймеру SLN2, что позволяло продуктам ПЦР, полученным с использованием праймеров SLN2 и SLN3, взаимно отжигаться друг с другом. С помощью пары праймеров SLN1-SLN2 на матрице геномной ДНК курицы был получен продукт размером 104 п.н., включающий последовательность II экзона гена соматолиберина, а с помощью пары праймеров SLN3-SLN4 – продукт размером 241 п.н., соответствующий III экзону того же гена.

Первичные продукты ПЦР были очищены элюцией из агарозного геля, объединены и использованы в качестве матрицы для проведения ПЦР с праймерами SLN1-SLN4. В результате был получен продукт размером 325 п.н. После элюции из агароз-

ного геля он был обработан рестриктазами *Bam*HI и *Sall* и клонирован в вектор pQE30, предварительно расщепленный по сайтам *Bam*HI и *Sall*. В итоге была отобрана конструкция pQE-SLN, содержащая ген соматолиберина желаемой последовательности.

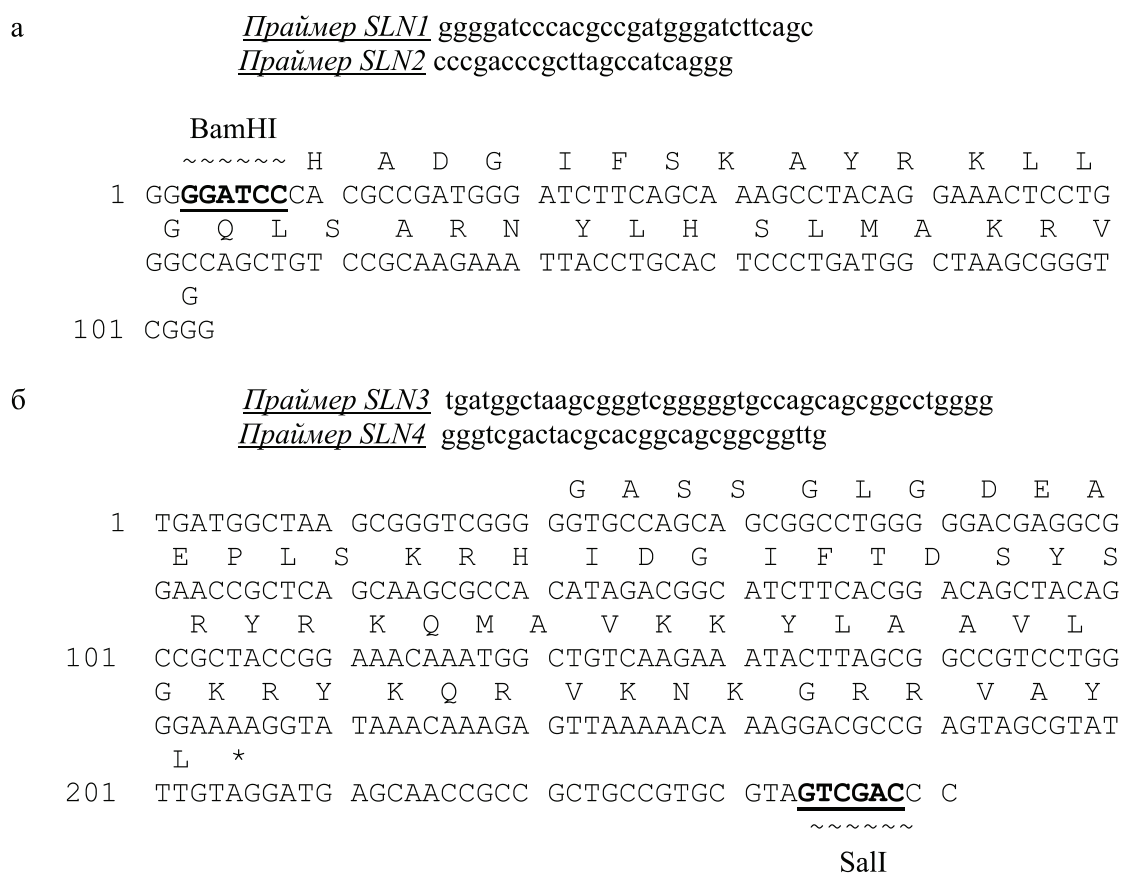


Рис. 1. Последовательности праймеров для амплификации II (а) и III (б) экзонов гена соматолиберина курицы, кодирующих полноразмерный зрелый гормон, с указанием полученных ПЦР-продуктов. Здесь и далее последовательности экзонов выделены серым цветом, сайты рестрикции выделены жирным шрифтом и подчеркнуты

Полученная конструкция pQE-SLN дала высокую продукцию рекомбинантного белка, который был очищен до гомогенного состояния. Поскольку максимальная эффективность действия соматолиберина достигается только в присутствии агониста – аденилатциклаза-активирующего пептида (PACAP), а в геноме млекопитающих ген *PACAP* существует независимо от гена соматолиберина (GHRH), разработанную конструкцию pQE-SLN использовали в качестве исходной для получения искусственных генов, кодирующих производные предшественника соматолиберина – пептиды GHRH (рис. 2а) и PACAP (рис. 2б).

На матрице pQE-SLN был проведен ПЦР с праймерами SLN1-SLN102 (размер продукта 156 п. н.) и праймерами SLN101-SLN4 (размер продукта 181 п. н.). После элюции из агарозного геля эти продукты были обработаны рестриктазами *Bam*HI и *Sall* и клонированы в вектор pQE30,

предварительно расщепленный по сайтам *Bam*HI и *Sall*. В итоге были отобраны конструкции pQE-GHRH и pQE-PACAP, содержащие последовательности генов пептидов GHRH и PACAP, соответственно.

Полученные базовые конструкции pQE-SLN, pQE-GHRH и pQE-PACAP были использованы для получения интегративных векторов для экспрессии в клетках *B. subtilis*. Для этого в конструкции вводили промотор гена *WprA B. subtilis*, служивший одновременно плечом для гомологичной рекомбинации при интеграции в геном бактерии, и мини-ген Е-пептида, придающий бациллам устойчивость к эритромицину.

ДНК-дуплекс искусственного минигена Е-пептида был получен с использованием праймеров Em1 и Em2 (рис. 3а) в эквимольном соотношении с последующей достройкой полимеразой *Pfu* или обратной транскриптазой *Mu-MLV* (Promega, США). Далее проводилась обработка

ДНК-дуплекса эндонуклеазой рестрикции *NdeI* с последующим клонированием в вектор рЕТ23, обработанный эндонуклеазами рестрикции *NdeI* и *Ecl136II*. Параллельно

на матрице геномной ДНК *B. subtilis* AJ73 была проведена ПЦР-амплификация фрагмента, содержащего промотор гена *wprA* с праймерами Wpr1 и Wpr2 (рис. 3б).

а

Праймер SLN1 ggggatcccacgccgatgggatcttcagc

Праймер SLN102 gggtcgactagctgagcgggtccgcctcg

BamHI

```

~~~~~ H   A   D   G   I   F   S   K   A   Y   R   K   L   L
1 GGGGATCCCA CGCCGATGGG ATCTTCAGCA AAGCCTACAG GAAACTCCTG
  G   Q   L   S   A   R   N   Y   L   H   S   L   M   A   K   R   V
  GGCCAGCTGT CCGCAAGAAA TTACCTGCAC TCCCTGATGG CTAAGCGGGT
  G   G   A   S   S   G   L   G   D   E   A   E   P   L   S
101 CGGGGGTGCC AGCAGCGGCC TGGGGGACGA GGCGGAACCG CTCAGCTAGT

```

CGACCC

~~~~~

SalI

б

Праймер SLN101 ggggatcccacatagacggcatcttcacg

Праймер SLN4 gggtcgactacgcacggcagcgcggttg

BamHI

```

~~~~~ H   I   D   G   I   F   T   D   S   Y   S   R   Y   R
1 GGGGATCCCA CATAGACGGC ATCTTCACGG ACAGCTACAG CCGCTACCGG
 K Q M A V K K Y L A A V L G K R Y
 AAACAAATGG CTGTCAAGAA ATACTTAGCG GCCGTCCTGG GGAAAAGGTA
 K Q R V K N K G R R V A Y L *
101 TAAACAAAGA GTTAAAAACA AAGGACGCCG AGTAGCGTAT TTGTAGGATG
 AGCAACCGCC GCTGCCGTGC GTAGTCGACC C

```

SalI

Рис. 2. Последовательности праймеров для амплификации генов пептидных гормонов GHRH (а) и PACAP (б) соматолиберина курицы с указанием полученных ПЦР-продуктов

Далее проводилась обработка продукта ПЦР эндонуклеазами рестрикции *BglII* и *XbaI* и лигирование с плазмидной ДНК конструкции на базе вектора рЕТ23, несущей мини-ген Е-пептида устойчивости к эритромицину (рис. 3в).

После этого осуществлялся перенос фрагмента ДНК, содержащего промотор гена *wprA* и мини-ген Е-пептида, в базовые конструкции рQE-SLN, рQE-GHRH и рQE-PACAP. Для этого проводилась обработка ДНК конструкций эндонуклеазами рестрикции *XhoI* и *EcoRI*, препаративная очистка фрагмента конструкции рЕТ23-*wprA*-mE длиной 999 п.н. элюцией из агарозного геля и последующее лигирование очищенного фрагмента с расщепленной и очищенной фенольной экстракцией плазмидной ДНК конструкций рQE-SLN,

рQE-GHRH или рQE-PACAP. Полученные конструкции рQE-*wprA*-mE-SLN (рис. 4), рQE-*wprA*-mE-GHRH (рис. 5а) и рQE-*wprA*-mE-PACAP (рис. 5б) вводили в клетки штамма *B. subtilis* AJ73 (ВКПМ В-5036) методом химической трансформации [1].

Для детекции трансгенов была выделена геномная ДНК из культур клеток *B. subtilis* AJ73 и проведена ПЦР с использованием разработанных праймеров для получения продуктов амплификации, включающих последовательности фрагментов генов полноразмерного соматолиберина и его предшественников. Аутентичность продуктов ПЦР в виде фрагментов генов полноразмерного зрелого гормона соматолиберина SLN и производных предшественника соматолиберина – пептидов GHRH и PACAP, была проконтролирована прямым секвенированием.

|     |                                                                           |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|
| a   | <u>Праймер Em1</u> ctcatatggttttgtttgttta                                 |
|     | <u>Праймер Em2</u> gaattcagctagttaaacacaacaaacccatgatgagacc               |
| б   | <u>Праймер Wpr1</u> ggagatctcgagcttgatacgacatgtcc                         |
|     | <u>Праймер Wpr2</u> ggtctagaaggtatcataatttcata                            |
| в   |                                                                           |
|     | XhoI                                                                      |
|     | <b>CTCGAG</b> CTTG GATACGACAT GTCCGATGGG GCCCGTGCTT GTACATAAAT CATCTATTCA |
|     | GGAGCCAGAG CGCCTCAAGG TTGAAACAAG AGTCAACGGC GAGCTGCGCC AATCCGGTTC         |
|     | GGCAAGCGAT ATGATCTTTT CCATTCCGGA ATTAATTGAA ACCCTCTCAA AGGGGATGAC         |
|     | GCTTGAAGCG GGCGACATTA TTGCCACCGG TACGCCGTCT GGTGTCGGCA AGGGGTTTAC         |
|     | GCCTCCAAAA TTCTTGCGGT CAGGTGACAA AATTGATATT ACAATTGATC CGATCGGAAC         |
| 301 | GCTGTCAAAC CAAATTGGCT GAATAAAACT GGAGGGCGGA CCCGGACCCG CCCGTTTTTTT        |
|     | CTGATAATCA TCTTTGTGAC AGAGGACAAG TTCATGGTAC TATAAGTGGG GTAATTTATC         |
|     | TGATAGGGGG AACATATATG ACACACCTAC ATATTACGAC ATGGGTGGTA GCGCTGATTC         |
|     | TGCTTTTCGT CAGCTACTCG CTGTATTCGT CAGGAAGTGC AAAGGGCGCA AAAATCACTC         |
|     | ATATGATTCT GCGGTTATTC TATATCCTTA TTATTTTGAC AGGAGCTGAG CTGTTTGTCC         |
| 601 | GTTTCGCCAA CTGGAACGGA GAATACGCCG GCAAAATGAT TCTGGGCATT ATCACCATCG         |
|     | GCCTGATGGA AATGCTCCTC ATCCGCAAGA AAAAAGAAAA ATCAACAGGA GGCCTGTGGG         |
|     | TCGGCTTCGT CATTGTCCTT TTGCTGACAG TGCTGCTCGG TCTGCATTTG CCAATTGGTT         |
|     | TTCAATTGTT TTAATAGAAA AACCTATGAA CCCGGCTCTT TGATAGAGCT GGTTTTTTTTT        |
|     | ATATTTATCC CCTCATATTC CAAATCATTT AAAATAACCT TAAAATTCCC TGTAAGCGGT         |
| 901 | ATCTCGTCCT ATGAAATTAT GATACCTTCT AGAAATAATT TTGTTTAACT TTAAGAAGGA         |
|     | H M V L F V *                                                             |
|     | GATATACATA TGGTTTTGTT TGTTTAACTA GCT <b>GAATTC</b>                        |
|     | NdeI EcoRI                                                                |

Рис. 3. Последовательности праймеров для амплификации мини-гена *E*-пептида устойчивости к эритромицину (а) и промотора гена *wprA* (б) на матрице геномной ДНК *B. subtilis* с указанием последовательности, полученной после проведения ПЦР и лигирования плазмидной ДНК конструкции на базе вектора *pET23*, несущей промотор гена *wprA* и мини-ген *E*-пептида устойчивости к эритромицину (в)

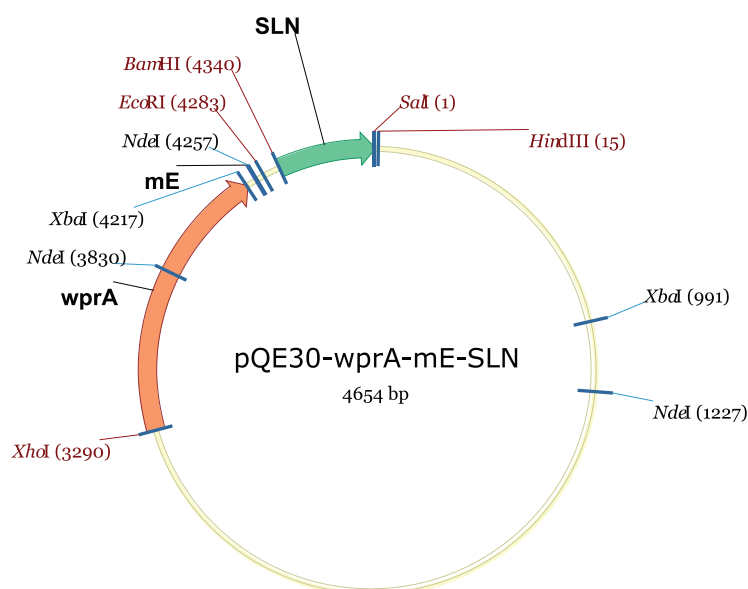


Рис. 4. Принципиальная схема плазмидной конструкции на базе вектора *pQE30*, содержащая промотор гена *wprA*, мини-ген *E*-пептида и ген полноразмерного зрелого гормона соматилиберина *SLN* (конструкция *pQE-wprA-mE-SLN*)

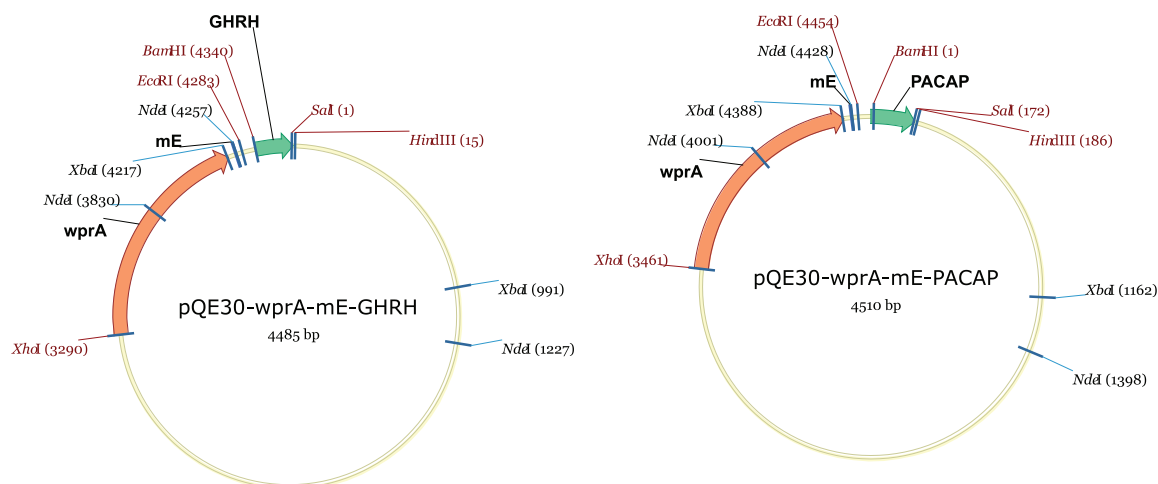


Рис. 5. Схемы плазмидных конструкций на базе вектора pQE30, содержащие промотор гена wprA, мини-ген E-пептида и ген релизинг-фактора гормона роста GHRH (конструкция (а) pQE-wprA-mE-GHRH) или ген аденилатциклаза-активирующего пептида PACAP (конструкция (б) pQE-wprA-mE-PACAP)

### Заключение

Таким образом, в настоящей работе предложен способ получения интегративных генетических конструкций для экспрессии гена полноразмерного зрелого гормона соматолиберина SLN и его предшественников – пептидов GHRH и PACAP, в бактериях для дальнейшего перорального введения птицам в составе пробиотического препарата на основе *B. subtilis* с целью получения анаболического эффекта.

Настоящая работа поддержана грантами в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» № 16.740.11.0196, № 14.740.11.1033, 14.740.11.0631, 16.512.11.2138.

### Список литературы /References

1. Anagnostopoulos C. Requirements for transformation in *Bacillus subtilis* / Anagnostopoulos C., Spizizen J. // J. Bacteriol. – 1961. – Vol. 81. – P. 741–746.
2. Iwasaki Y. Characterization of the putative alpha subunit of a heterotrimeric G protein in rice / Iwasaki Y., Kato T., Kaidoh T., Ishikawa A., Asahi T. // Plant Mol. Biol. – 1997. – № 4. – P. 563–572.

3. Kahn C.M. The Merck Veterinary Manual, 10th Edition / Kahn C.M., Line S. – Merck & Co., Inc. – New York, 2010.

4. McRory G.E. Expression and Alternative Processing of a Chicken Gene Encoding Both Growth Hormone-Releasing Hormone and Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide / G.E. McRory, R.L. Parker, N.M. Sherwood // DNA and Cell Biology. – 1997. – Vol. 16, №1. – P. 95–102.

5. Peric L. Application of alternative growth promoters in broiler production / Peric L., Zikic D., Lukic M. // Biotechnology in Animal Husbandry. – 2009. – Vol. 25, № 5-6. – P. 387–397.

6. Rojas Contreras J.A. Replicative and integrative plasmids for production of human interferon gamma in *Bacillus subtilis* / Rojas Contreras J.A., Pedraza-Reyes M., Ordoñez L.G., Estrada N.U., Barba de la Rosa A.P., De León-Rodríguez A. // Plasmid. – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 170–176.

7. Sambrook J. Molecular cloning / J. Sambrook, E.F. Fritsch, T. Maniatis – Cold Spring Harbor Laboratory press. – New York, 1989.

### Рецензенты:

Кузьмин В.А., д.х.н., зав. лабораторией ИБХФ РАН, ГУ Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, г. Москва;  
Варгин В.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН РФ, Московская обл.

Работа поступила в редакцию 13.03.2012

УДК 680.90.01

# ЭКСПРЕСС-КОНТРОЛЬ АНТРОПОГЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ГОРОДСКИХ ЭКОСИСТЕМ МЕТОДАМИ БИОИНДИКАЦИИ ХВОЙНЫХ ПОРОД

Дейнега Е.А., Савватеева О.А.

ГБОУ ВПО МО «Международный университет природы, общества и человека «Дубна»,  
Дубна, e-mail: [baskea87@mail.ru](mailto:baskea87@mail.ru)

Работа посвящена изучению возможности использования методов биоиндикации хвойных пород деревьев для контроля и оценки антропогенного влияния на окружающую среду в городах. Биоиндикация является интегральным методом, позволяющим объективно оценить состояние среды, степень ее пригодности для живых организмов, в том числе и человека. Основной целью работы являлась оценка экологического состояния окружающей среды территории г. Дубны Московской области по хвойным породам деревьев. В летние полевые периоды 2008–2010 гг. на территории г. Дубны впервые проведена биоиндикационная оценка состояния окружающей среды по хвойным породам деревьев с использованием в качестве индикатора сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. В результате исследований проведена оценка состояния окружающей среды в г. Дубне, разработаны предложения по организации комплексных исследований сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. и рекомендации к распространению исследований в практику на территории малых и средних городов с природными условиями, близкими к северу Московской области и с небольшой антропогенной нагрузкой в качестве метода экспресс-оценки антропогенной трансформации городских экосистем.

**Ключевые слова:** биоиндикация, экологический мониторинг, сосна обыкновенная

## EXPRESS-MONITORING OF CITY ECOSYSTEMS ANTROPOLOGICAL TRANSFORMATION BY CONFIR-BASED BIOINDICATIVE METHODS

Deynega E.A., Savvateeva O.A.

International university of nature, society and man «Dubna», Dubna, e-mail: [baskea87@mail.ru](mailto:baskea87@mail.ru)

This work is devoted to the analysis of possibilities of control and estimation of anthropogenic impacts on the environment in cities by means of the conifer-based bioindication. Bioindication is an integral method that allows objective assessment of environmental condition and its influence on living organisms, including people. The main purpose was estimation of environment conditions on Dubna territory by conifer species. During 2008–2010 summers on the territory of Dubna bioindicative environment assessment using such a conifer species as *Pinus sylvestris* L. as an indicator was first carried out. As a result of the research estimation of the environment was conducted in Dubna and suggestions were offered as to how to organize complex research of *Pinus sylvestris* L., recommended research as part of practical research in small and medium cities with similar nature conditions to northern Moscow Region and modest anthropogenic load as express-estimation method of anthropogenic transformation of cities ecosystems.

**Keywords:** bioindication, ecological monitoring, *Pinus sylvestris* L.

Урбанизация является одной из основных проблем современности. В связи с тем, что в городах проживает большая часть населения РФ, изучение экологической ситуации в городах является одним из важных направлений экологических исследований в настоящее время.

В процессе становления города постепенно происходит деградация его природной экосистемы, поэтому необходим комплексный регулярный мониторинг состояния окружающей среды. Иначе в пределах городских агломераций может быть превышен предел устойчивого развития экосистемы.

В отличие от физико-химического подхода, который не дает комплексного представления о состоянии окружающей среды и, тем более, о воздействии этой среды на биологические системы, биологические методы оценки являются интегральными, позволяют наиболее объективно, комплексно оценить состояние окружающей среды. Живые индикаторы в условиях хрониче-

ских антропогенных нагрузок реагируют даже на относительно слабые воздействия вследствие кумулятивного эффекта, суммируют влияние всех биологически важных воздействий.

Считается, что для условий лесной полосы России наиболее чувствительны к загрязнению сосновые породы. Это обуславливает выбор сосны как важнейшего индикатора антропогенного влияния, принимаемого в настоящее время за «эталон биодиагностики». Сосна чутко реагирует на малейшее изменение условий произрастания, в том числе и загрязнение среды, широко распространена, имеет приоритет перед листовыми породами в связи с возможностью круглогодичных наблюдений.

Основная цель исследования – оценка экологического состояния окружающей среды территории г. Дубны Московской области по хвойным породам деревьев с использованием в качестве индикатора сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L.

### Материалы и методы исследования

В летние полевые периоды 2008–2010 гг. на территории г. Дубны Московской области были проведены биоиндикационные исследования экологического состояния города по хвойным породам деревьев – сосне обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.).

Город Дубна расположен в 125 километрах к северу от Москвы на берегу р. Волга, на границе с Тверской областью. Город не имеет крупных промышленных зон и расположен далеко от индустриальных центров. Экологическая обстановка на территории города и прилегающих окрестностей оценивается, как достаточно благополучная.

Были исследованы следующие параметры: некрозы и усыхания хвои, площадь поверхности хвои, количество хвои на 10 см побега сосны обыкновенной, состояние репродуктивных органов (шишек), оценено состояние окружающей среды по лишайникам – эпифитам сосны, состояние деревьев сосны обыкновенной, биоразнообразия древесных и травянистых растений в точках пробоотбора.

Изучение параметров сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) проведено в 57 точках пробоотбора на территории всего города, равномерно охватывающих все функциональные зоны. В процессе проведения исследования применялись полевые, измерительные и расчетные, статистические и картографические методы.

Принцип одного из методов исследования основан на выявленной зависимости степени повреждения хвои (некрозов и усыхания) от загрязнения воздуха. Осматривались хвоинки предыдущего года по 34–38 штук в каждой точке. Для оценки степени загрязнения воздуха в каждой точке определялись хвоинки с пятнами, усыханием и здоровые [1]. Оценка степени загрязнения воздуха проводилась по оценочной шкале.

Также во всех точках пробоотбора на территории г. Дубны определены морфологические признаки (длина и ширина хвои) и рассчитаны полусферическая сторона хвои и общая поверхность хвои). Измерения длины и ширины проводились с помощью линейки и циркуля–измерителя.

Во всех точках пробоотбора было посчитано количество хвои второго года жизни (вторая сверху мутовка) на 10 см побега сосны обыкновенной.

При проведении исследования генеративных органов сосны обыкновенной в точках пробоотбора отбиралось около 20 шишек с 20–30-летних деревьев, и определялись их линейные размеры (длина и максимальный диаметр) с помощью мерной ленты.

Для оценки состояния окружающей среды по лишайникам – эпифитам сосны в каждой точке пробоотбора случайным образом выбирались 5 деревьев сосны обыкновенной диаметром на высоте груди не менее 20 см на высоте 1,5 м, без ветвей до высоты около 3 м и незакрытых кустарником. За лишайниками наблюдали на всем участке ствола между высотами 0,7 и 1,7 м на каждом из 5 деревьев. Согласно методике подсчитывалось общее число индикаторных видов, встречаемых на 5 деревьях, а также измерялся диаметр розеток. Индикаторные виды: зеленые водоросли, гипогимния вздутая, цетрария сосновая, пармелиопсис сомнительный, пармелиопсис темный, цетрария сизая, еверния сливовая, еверния мезоморфная, псевдеверния шелушистая, гипогимния трубчатая [6].

Для оценки биоразнообразия древесных и травянистых растений в каждой точке пробоотбора выбиралась пробная площадка 10·10 м и подсчитывалось общее число травянистых растений, а также деревьев и кустарников.

По методике, разработанной Центром защиты леса Московской области, выделяли 6 категорий состояния сосны обыкновенной:

- 1) без признаков ослабления;
- 2) ослабленное;
- 3) сильноослабленное;
- 4) усыхающее;
- 5) сухостой текущего года;
- 6) сухостой прошлых лет.

Для статистической обработки данных использовались методы математической статистики с применением компьютерных технологий. Анализ и визуализация полученных данных проводилась в *Microsoft Excel* и программном комплексе *Surfer* с построением графиков, гистограмм, картосхем и поверхностей распределения.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенных исследований некрозов и усыхания основная часть территории города относится к 1 и 2 классам загрязнения (рис. 1), то есть воздух идеально чистый и чистый. К этой зоне относится территория жилой застройки, большая часть зеленых зон и промышленных территорий. В Правобережной части города выявлены 4 локальных участка, характеризующихся 3 классом загрязнения воздуха, то есть воздух относительно чистый. Это районы полигона ТБО (самый большой по площади участок), район железнодорожной станции «Большая Волга» с перекрестком на Дмитровском шоссе (трассы федерального значения), Восточная котельная и район Заволжской базы.

По площади поверхности хвои вся территория города достаточно однородна. Но все же северо-западная часть города и Левобережье характеризуются более развитыми естественными хвойными насаждениями с высокой площадью поверхности хвои (рис. 2).

На всей территории г. Дубны количество хвои на 10 см побега приблизительно одинаково. На основной территории города на 10 см побега сосны обыкновенной от 60 до 75 хвоинок. Более 75 хвоинок на 10 см побега выявлено на территории Ратминского бора (контрольный участок), а также в Левобережной части города в частном секторе и лесной зоне. В Правобережной части города выявлено 3 локальных участка, на которых менее 45 хвоинок на 10 см побега. Это участок Дмитровского шоссе рядом с разветвлением железной дороги, район полигона ТБО, а также район Восточной котельной.

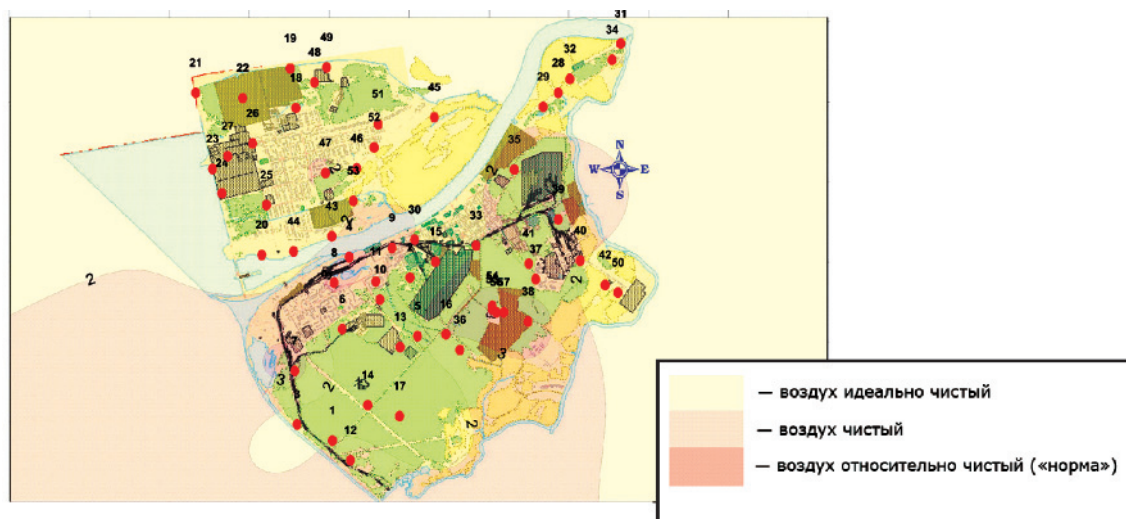


Рис. 1. Картосхема загрязнения атмосферного воздуха на территории г. Дубны

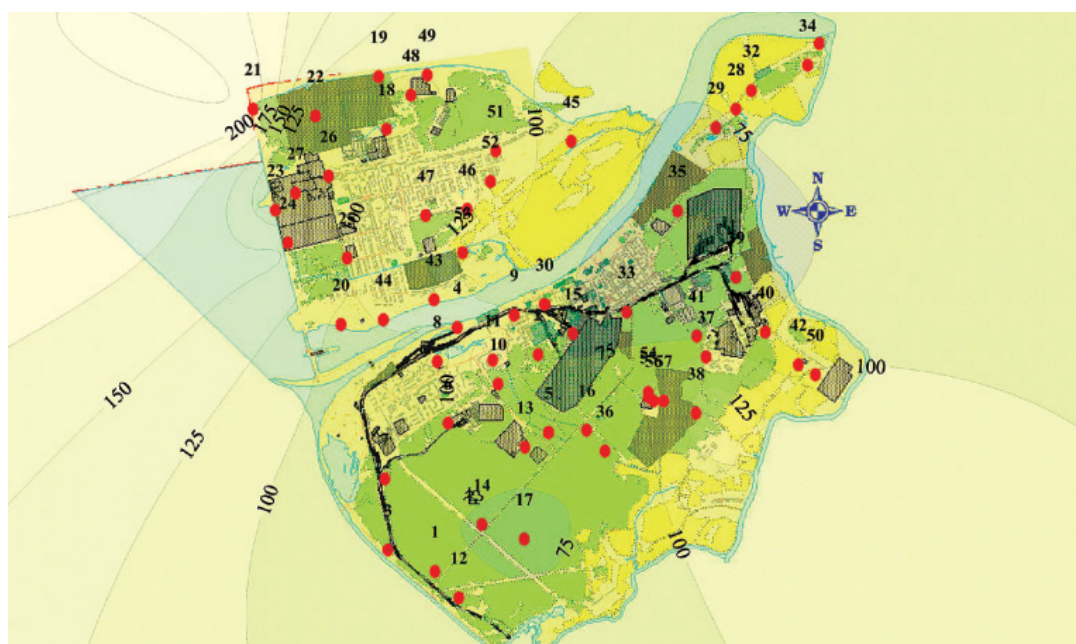


Рис. 2. Картосхема распределения значений полусферической стороны хвои сосны обыкновенной на территории г. Дубны

Измерение линейных размеров шишек сосны обыкновенной показало, что состояние генеративных органов сосны на территории города достаточно однородно (рис. 3). На основной территории города диаметр шишек составляет 70–80 мм, длина шишек от 45 до 55 мм. Картосхемы, построенные по распределению размеров длины и диаметра шишек, дают визуально схожие результаты. Выявлено 3 участка с диаметром шишек менее 70 мм и длиной менее 45 мм – дорога в сторону г. Кимры и район очистных сооружений, полигона ТБО, участок Дмитровского шоссе и Нового шоссе, где

в настоящее время ведется строительство объектов «Особой экономической зоны», а также дорога рядом с ж/д станцией «Дубна» и улица Ленинградская с интенсивным движением автотранспорта.

В основном на территории г. Дубны Московской области произрастают деревья сосны обыкновенной, относящиеся к 1 категории состояния (рис. 4), т.е. без признаков ослабления. На Левом берегу выделен достаточно большой по площади участок с деревьями сосны обыкновенной, которые имеют 2 категорию состояния, т.е. деревья ослабленные. Данная территории приле-

гает к ОАО «ДМЗ–Федоров» и «ГосМКБ «Радуга». В институтской части города деревья сосны обыкновенной относятся ко 2 категории состояния. Также на Правом берегу выделены 2 небольших по пло-

щади, локальных участка со 2 категорией состояния – участок дороги на Москву у поста ГИБДД и район ОАО «Приборный завод «Тензор» и мебельного производства «Экомебель».

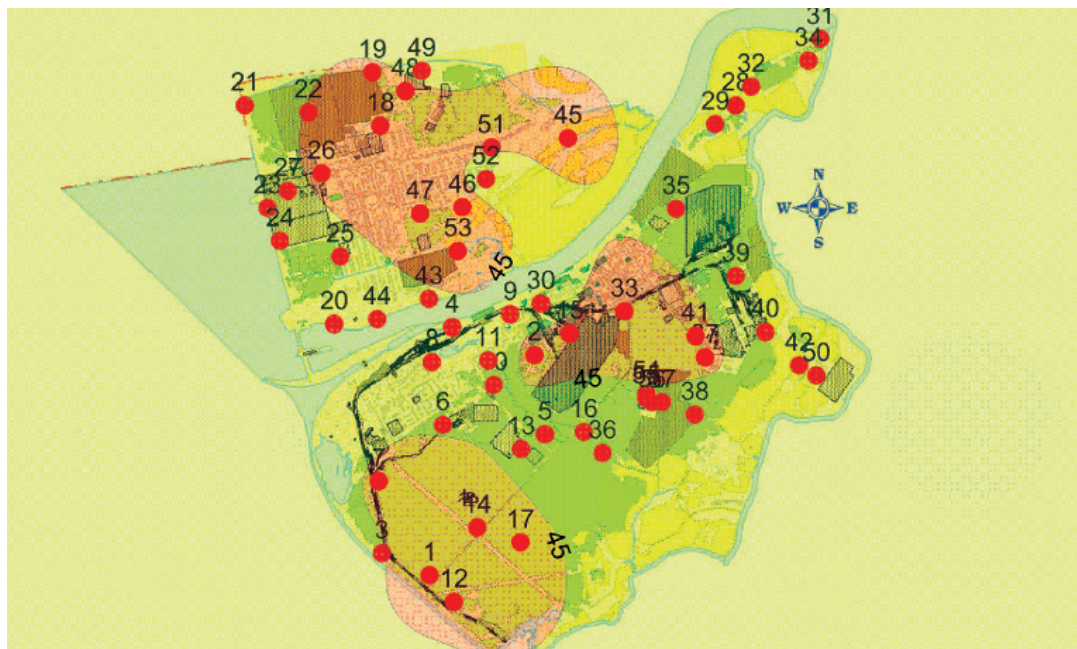


Рис. 3. Картосхема распределения значений длины иголок сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. на территории г. Дубны

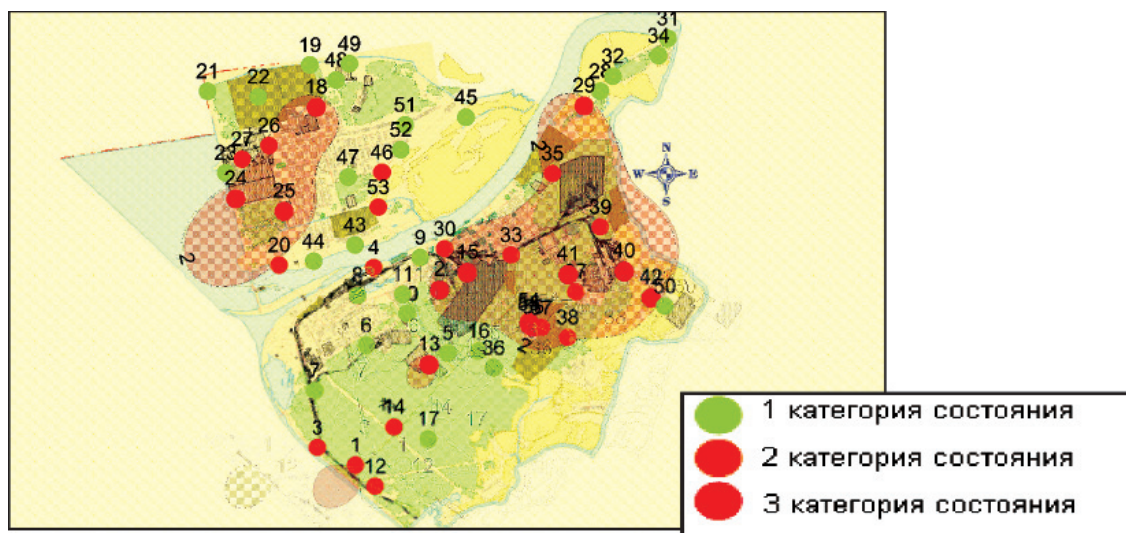


Рис. 4. Состояние сосны обыкновенной на территории г. Дубны

Исследование лишайников-эпифитов сосны показало, что на территории жилой застройки и промышленных зон г. Дубны лишайников на стволах сосны обыкновенной нет. Один вид лишайника (в основном гипогимния вздутая) встречается в 16 точках, которые расположены на территории лесопарковых зон города. Диаметр розеток

гипогимнии вздутой от нескольких миллиметров до 1 сантиметра. В 3 точках встречаются 2 вида лишайников (гипогимния вздутая и цетрария сосновая или гипогимния вздутая и зеленые водоросли), данные точки расположены на территории лесных зон.

Проведенная оценка биоразнообразия древесных и травянистых растений в точ-

ках исследования сосны обыкновенной показала, что основной процент исследованных точек характеризуется общим видовым разнообразием от 10 до 15 видов, однако есть точки с пониженным видовым разнообразием. Снижение видового разнообразия в некоторых точках связано с конкретными антропогенными объектами (например, полигон ТБО).

### Выводы и заключение

На основании проведенных исследований установлено, что сосна обыкновенная является удобным и приемлемым биоиндикатором для оценки состояния окружающей среды в городах севера Московской области при условии высокой частоты встречаемости, равномерности распределения на территории и доступности для исследований. Она является чувствительным индикатором и реагирует даже на относительно слабое загрязнение среды. При сопоставлении результатов по всем исследованиям был сделан вывод, что наиболее целесообразно проводить оценку качества среды по сосне обыкновенной по трем изученным параметрам: некрозы и усыхания хвои, количество хвои на 10 см побега, состояние деревьев сосны обыкновенной.

Использованный комплексный подход к биоиндикационным исследованиям хвойных пород может быть рекомендован к распространению в практику на территории малых и средних городов с природными условиями близкими к северу Московской области с небольшой антропогенной нагрузкой в качестве экспресс-контроля антропогенной трансформации городских экосистем.

### Список литературы

1. Ашихмина Т.Я. Экологический мониторинг: учебно-методическое пособие. – 4-е изд. – М.: Академический Проект; Альма Матер, 2008. – 416 с.
2. Баскакова Е.А. Оценка состояния воздушной среды г. Дубны Московской области с использованием сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. в качестве биоиндикатора. Бакалавр. работа. – Дубна: Международный ун-т природы, общества и человека «Дубна», 2009.

3. Введение в экологию. Город Дубна – история и экология. – Дубна: Международный университет природы, общества и человека «Дубна», 2001. – 164 с.

4. Мелехова О.П., Егорова Е.И. Биологический контроль окружающей среды: биоиндикация и биотестирование: учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 288 с.

5. Уткин А.И., Ермолаева Л.С., Уткина И.А. Площадь поверхности лесных растений: сущность, параметры, использование. – М.: Наука, 2008. – 292 с.

6. Шапиро И.А. Лишайники: удивительные организмы и индикаторы состояния окружающей среды. – СПб.: Кристалл, 2003. – 108 л.

7. Автономная некоммерческая организация «Региональный экологический центр «Дубна» [сайт]. – Дубна. URL: <http://www.ecocenter.dubna.ru> (дата обращения: 17.01.2012)

### References

1. Ashikhmina T.Ja. Ehkologicheskij monitoring: uchebno-metodicheskoe posobie. Izd. 4-e M.: Akademicheskij Proekt; Al'ma Mater, 2008. 416 p.
2. Baskakova E.A. Ocenka sostojanija vozdušnojj sredy g. Dubny Moskovskoj oblasti s ispol'zovaniem sosny obyknovennoj *Pinus sylvestris* L. v kachestve bioindikatora. Bakalavr. rabota. Dubna: Mezhdunarodnyj un-t prirody, obshhestva i cheloveka «Dubna», 2009.
3. Vvedenie v ehkologiju. Gorod Dubna – istorija i ehkologija. Dubna: Mezhdunarodnyj universitet prirody, obshhestva i cheloveka «Dubna», 2001. 164 p.
4. Melekhova O.P., Egorova E.I. Biologicheskij kontrol' okružhajushhejj sredy: bioindikacija i biotestirovanie: uchebnoe posobie dlja stud. vyssh. ucheb. zavedenij. M.: Izdatel'skij centr «Akademija», 2007. 288 p.
5. Utkin A.I., Ermolaeva L.S., Utkina I.A. Ploshhad' poverkhnosti lesnykh rastenij: sushhnost', parametry, ispol'zovanie. M.: Nauka, 2008. – 292 p.
6. Shapiro I.A. Lishajniki: udivitel'nye organizmy i indikatorы sostojanija okružhajushhejj sredy. SPb.: Kristall, 2003g. 108 l.
7. Avtonomnaja nekommercheskaja organizacija «Regional'nyj ehkologicheskij centr «Dubna» [sajjt]. Dubna. URL: <http://www.ecocenter.dubna.ru> (data obrashhenija: 17.01.2012)

### Рецензенты:

Макаров О.А., д.б.н., профессор кафедры земельных ресурсов и оценки почв факультета почвоведения МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва;

Абакумов В.А., д.б.н., профессор, зав. отделом ФГБУ «ИГКЭ Росгидромета и ОТ», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012

УДК 577.152.121: 612.111.

**ТОПОХИМИЯ МЕМБРАННОЙ ФОРМЫ АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА****Зимин Ю.В., Соловьева А.Г.***ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России,  
Нижний Новгород, e-mail: info@nniito.sci-nnov.ru*

Исследовались активность и кинетические характеристики альдегиддегидрогеназы во фракциях эритроцитов крови человека. Выявлена топохимия надмолекулярных форм фермента. Показано, что наибольшая активность альдегиддегидрогеназы преобладает в «тенях» эритроцитов, которые представляют мембрану данных клеток. Установлено, что сродство к субстратам реакции и коэффициент каталитической эффективности мембраносвязанной альдегиддегидрогеназы выше, чем у фермента в матриксе и гемолизате эритроцитов. Результаты солюбилизации показали, что мембранная форма альдегиддегидрогеназы неоднородна и представлена лабильно- и прочносвязанными формами. По мере удаления части фермента с мембраны эритроцитов сродство альдегиддегидрогеназы к субстратам реакции в «тенях» эритроцитов возрастает. Полученные данные играют определяющее значение для регуляции данного фермента биотрансформации в клетке.

**Ключевые слова:** эритроцит, мембрана, альдегиддегидрогеназа, топохимия

**THE TOPOCHEMISTRY OF MEMBRANA FORM OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE OF ERYTHROCYTES OF HUMAN BLOOD****Zimin Y.V., Soloveva A.G.***Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics,  
Nizhny Novgorod, e-mail: info@nniito.sci-nnov.ru*

Activity and kinetic characteristics of aldehyde dehydrogenase in fractions of erythrocytes of human blood were analyzed. Topochemistry of supramolecular forms of the enzyme has been discovered. Conducted investigation showed that most activity of aldehyde dehydrogenase prevails in the «shadows» of erythrocytes, which are membrane cell data. An affinity for substrates of reaction and catalytic efficacy of membrane aldehyde dehydrogenase higher than enzyme in matrix and hemolizate of erythrocytes has been established. Results of solubilization showed that membrane form of aldehyde dehydrogenase is heterogeneous and represented active and connected forms. Removal of part of the enzyme from erythrocyte membrane, affinity of the aldehyde dehydrogenase for substrates of reaction in the «shadows» of erythrocytes grows. Received data play essential significance for the regulation of this enzyme of biotransformation in the cell.

**Keywords:** erythrocyte, membrane, aldehyde dehydrogenase, topochemistry

Хорошо известно, что практически все ферменты, в частности внутриклеточные, никогда не функционируют в условиях, отвечающих классической кинетике Михаэлиса-Ментен, так как они находятся в сложной гетерогенной системе клетки. Сегодня доказано, что ферменты большинства метаболических путей связаны с теми или иными мембранными структурами клетки. При этом ферменты, действующие в гетерогенном окружении, приобретают новые свойства, которые отсутствуют у тех же ферментов, когда они находятся в разбавленном растворе [4].

Одной из наиболее изученных клеточных моделей, в состав которой входят различные мультиэнзимные комплексы, является эритроцит. Данная клетка чрезвычайно интересна тем, что в ее ферментативном ансамбле присутствуют ферменты биотрансформации ксенобиотиков. Одним из таковых является альдегиддегидрогеназа (КФ 1.2.1.3., АлДГ). Особенности регуляции АлДГ эритроцита до сих пор в научной литературе представлены крайне фрагментарно, особенно это касается различных

молекулярных форм фермента [5, 6, 7, 8]. Остается невыясненной физиологическая роль взаимодействия АлДГ с мембраной эритроцитов.

Целью данной работы явилось выявление топохимии надмолекулярных форм альдегиддегидрогеназы эритроцитов крови человека.

**Материал и методы исследования**

Кровь для исследования брали у практически здоровых людей из локтевой вены с 4%-м раствором цитрата натрия (соотношение 9:1) с соблюдением всех необходимых правил в условиях медицинского стационара. Эритроциты осаждали (800g; 10 мин), промывали 5-кратным объемом 0,15M NaCl с 10мM трис-HCl (pH 7,4), гемолизировали, через 30 мин центрифугировали (16000g; 10 мин) [3]. Активность АлДГ определяли в «тенях» эритроцитов и супернатанте [2]. Солюбилизацию эритроцитарной АлДГ проводили путем однократного суспендирования «теней» эритроцитов в 0,15 M и 0,3 M растворах KCl. Определяли следующие кинетические характеристики альдегиддегидрогеназы:  $K_p$ ,  $V_{\max}$ ,  $V_{\max}/K_i$  ( $K_a$ ) [1], где  $K_i$  – время достижения  $V_{\max}$  ферментативной реакции (мин);  $V_{\max}$  – максимальная скорость накопления продукта реакции при полном расходовании субстрата (мкмоль/мин);  $V_{\max}/K_i$  ( $K_a$ ) – коэффициент

каталитической эффективности ферментативной реакции (мкмоль/мин<sup>2</sup>) [1]. Статистический анализ результатов исследований выполнен с использованием программы Statistica 6.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что активность фермента в «тени» эритроцитов, которые представляют мембрану данных клеток, составила 51,3 % от общей активности АлДГ в гемолизате клеток, а в матриксе эритроцитов – 45,2 % (табл. 1).

**Таблица 1**

Распределение активности  
альдегиддегидрогеназы во фракциях  
эритроцитов крови человека  
(нмольНАДН/мин×мг белка)

| Фракции эритроцита    | Активность фермента          |
|-----------------------|------------------------------|
| Гемолизат эритроцитов | 195,93 ± 4,26                |
| Матрикс эритроцитов   | 88,48 ± 2,64<br>$p = 0,002$  |
| «Тени» эритроцитов    | 100,45 ± 1,54<br>$p = 0,003$ |

Учитывая, что активность альдегиддегидрогеназы во фракции «теней» эритроцитов выше, чем в матриксе, можно полагать,

что АлДГ – преимущественно мембранно-связанный фермент. Поэтому дальнейшие эксперименты с мембранной формой альдегиддегидрогеназы были посвящены определению прочности связи фермента с мембраной эритроцита.

Однократное воздействие на фрагменты мембран эритроцитов 0,15М раствором KCl приводит к статистически значимому снижению активности альдегиддегидрогеназы в «тени» данных клеток на 39,5 %, а также увеличению активности фермента на 53,3 % в супернатанте, полученном после центрифугирования (табл. 2).

Однократная солюбилизация мембраносвязанной альдегиддегидрогеназы эритроцитов 0,3М раствором KCl вызывает статистически значимое увеличение активности АлДГ в супернатанте на 65,5 % и уменьшение в «тени» эритроцитов на 49,1 % (см. табл. 2).

Полученные результаты исследования позволяют предположить, что альдегиддегидрогеназа находится в эритроцитах, как минимум в трех основных надмолекулярных формах (матриксная форма, лабильно связанная с мембраной форма АлДГ и прочносвязанная с мембраной эритроцитов форма фермента).

В табл. 3 представлена кинетическая характеристика альдегиддегидрогеназы различных фракций эритроцита.

**Таблица 2**

Активность альдегиддегидрогеназы после солюбилизации с мембраны эритроцитов под влиянием 0,15М и 0,3М KCl (нмольНАДН/мин×мг белка)

| Условия эксперимента                    | Супернатант                  | «Тени» эритроцитов          |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| До солюбилизации                        | -                            | 100,45 ± 1,54               |
| После солюбилизации 0,15М раствором KCl | 189,53 ± 7,84<br>$p = 0,009$ | 60,73 ± 2,58<br>$p = 0,019$ |
| После солюбилизации 0,3М раствором KCl  | 256,23 ± 6,91<br>$p = 0,004$ | 51,09 ± 1,77<br>$p = 0,012$ |

**Таблица 3**

Кинетическая характеристика альдегиддегидрогеназы различных фракций эритроцитов крови человека ( $K_p$ ,  $V_{max}$ ,  $K_a$ )

| Фракции эритроцита    | $K_t$                      | $V_{max}$                  | $K_a$                      |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Гемолизат эритроцитов | 1,20 ± 0,17                | 0,38 ± 0,06                | 0,32 ± 0,02                |
| «Тени» эритроцитов    | 0,54 ± 0,08<br>$p = 0,031$ | 0,85 ± 0,08<br>$p = 0,016$ | 1,57 ± 0,06<br>$p = 0,007$ |
| Матрикс эритроцитов   | 0,87 ± 0,04<br>$p = 0,043$ | 0,48 ± 0,02                | 0,55 ± 0,03<br>$p = 0,038$ |

Видно, что сродство к субстратам реакции ( $K_p$ ) и коэффициент каталитической эффективности ( $K_a$ ) мембраносвязанной АлДГ («тени» эритроцитов) выше, чем у альдегиддегидрогеназы в матриксе и гемолизате эритроцитов.

Использование KCl для солюбилизации АлДГ с мембраны эритроцитов позволи-

ло выявить определенную закономерность в изменении кинетической характеристики данного фермента. В частности, по мере удаления части АлДГ с мембраны эритроцитов, сродство фермента к субстратам реакции возрастает (табл. 4). При этом в супернатанте значение  $K_p$ , наоборот, возрастает.

Предполагается, что мембранная форма АДГ неоднородна и представлена, как минимум, двумя формами фермента: ла-

бильно- и прочносвязанной, на что указывают данные по солюбилизации KCl (0,15M и 0,3M) (см. табл. 4).

Таблица 4

Кинетические характеристики альдегиддегидрогеназы после солюбилизации с мембраны эритроцитов под влиянием 0,15M и 0,3M KCl ( $K_t$ ,  $V_{max}$ ,  $K_a$ )

| Фракции эритроцита |                  | $K_t$       | $V_{max}$                  | $K_a$                      |
|--------------------|------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| «Тени» эритроцитов | До солюбилизации | 0,54 ± 0,08 | 0,85 ± 0,08                | 1,57 ± 0,06                |
|                    | 0,15M KCl        | 0,43 ± 0,05 | 0,94 ± 0,07                | 2,19 ± 0,08<br>$p = 0,021$ |
|                    | 0,3M KCl         | 0,36 ± 0,04 | 1,15 ± 0,09<br>$p = 0,016$ | 3,20 ± 0,07<br>$p = 0,007$ |
| Супернатант        | 0,15M KCl        | 0,65 ± 0,04 | 0,66 ± 0,06                | 1,02 ± 0,05                |
|                    | 0,3M KCl         | 0,72 ± 0,05 | 0,64 ± 0,05                | 0,89 ± 0,04                |

Таким образом, можно полагать, что альдегиддегидрогеназа, вернее, ее различные надмолекулярные формы, имеют определенную топахимическую организацию в эритроцитах крови человека, что играет определяющее значение для регуляции данного фермента биотрансформации в клетке.

#### Список литературы

1. Зимин Ю. В. Системный кинетический анализ мультиэнзимных комплексов клетки // Рук. деп. в ВИНТИ. – 1993. – № 1541, В93. – 6 с.
2. Кершенгольц Б.М., Ильина Л.П. Биологические аспекты алкогольных патологий и наркоманий. – Якутск: Изд-во ЯГУ, 1998. – 150 с.
3. Макаренко Е.В. АТФазная активность эритроцитов при хронических заболеваниях печени и желудка // Лабораторное дело. – 1987. – №2. – С. 14–17.
4. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. – М.: Мир, 1986. – 374 с.
5. Comparative proteomics of erythrocyte aging in vivo and in vitro / G.J. Bosman, E. Lasonder, Y.A. Groenen-Dupp, F.L. Willekens, J.M. Werre, V.M. Novotná // J. Proteomics. – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 396–402.
6. Erythrocyte aldehyde dehydrogenase activity: lack of association with alcohol use and dependence or alcohol reactions in Australian twins / N.K. Hansell, D. Pang, A.C. Heath, N.G. Martin, J.B. Whitfield // Alcohol Alcohol. – 2005. – Vol. 40, № 5. – P. 343–348.
7. Henehan G.T., Tipton K.F. Steady-state kinetic analysis of aldehyde dehydrogenase from human erythrocytes // Biochem J. – 1992. – Vol. 1, № 287. – P. 145–150.
8. Biological markers of alcoholism with respect to genotypes of low-Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) in

Japanese subjects / F. Nomura, S. Itoga, M. Tamura, S. Harada, Y. Iizuka, T. Nakai // Alcohol Clin Exp Res. – 2000. – Vol. 24, №4. – P. 303–333.

#### References

1. Zimin Yu.V. VINITI, № 1541, Vol. 93, 6p.
2. Kershengolts B.M., Ilina L.P. Biologicheskie aspekty alkoholnykh patologiy i narkomaniy [Biological aspects of alcohol pathologies and narcomanias]. Yakutsk: YakutskiyGos. Univ., 1998, 150 p.
3. Makarenko E.V. Laboratornoe delo, 1987, no. 2, pp. 14–17.
4. Fridrikh P. Fermenty: chetvertichnaya struktura i nadmolekulyarnye komplekсы [Enzymes: quaternary structure and supramolecular complexes]. Moscow: Peace, 1986, 374 p.
5. Bosman G.J., Lasonder E., Groenen-Dupp Y.A., Willekens F.L., Werre J.M., Novotná V.M. J. Proteomics, 2010, Vol. 73, no. 3, P. 396–402.
6. Hansell N.K., Pang D., Heath A.C., Martin N.G., Whitfield J.B. Alcohol Alcohol., 2005, Vol. 40, no. 5, P. 343–348.
7. Henehan G.T., Tipton K.F. Biochem J., 1992, Vol. 1, no. 287, pp. 145–150.
8. Nomura F., Itoga S., Tamura M., Harada S., Iizuka Y., Nakai T. Alcohol Clin Exp Res., 2000, Vol. 24, no.4, pp. 303–333.

#### Рецензенты:

Веселов А.П., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и физиологии растений, декан биологического факультета ГОУ ВПО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород;

Корягин А.С., д.б.н., профессор кафедры физиологии и биохимии человека и животных ГОУ ВПО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012

УДК 631.471

## ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЙОНИРОВАНИЯ ПОЧВЕННОГО ПОКРОВА РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Крыщенко В.С., Замулина И.В., Голозубов О.М., Литвинов Ю.А.**

*ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, e-mail: litvinov\_ua@mail.ru*

Использование современных информационных технологий в почвоведении связано с районированием почвенного покрова, изучением его современного состояния и истории развития. Наиболее известной работой по изучению почв Ростовской области является монография Захарова С.А. «Почвы Ростовской области и их агрономическая характеристика», в 4-х книгах. Этим же автором впервые была составлена почвенная карта Ростовской области масштабом 1:500 000 и проведено почвенно-географическое районирование. Современное районирование почвенного покрова Ростовской области проводилось доктором биологических наук Крыщенко В.С. в период с 1986 по 1990 г. в сотрудничестве с почвоведом института «ЮЖГИПРО-Зем». Целью данной работы являлось выделение в пределах области почвенно-географических районов и подрайонов с определением в них высотных пределов залегания почв. В процессе выполнения районирования Ростовской области были использованы следующие материалы: почвенная карта Ростовской области под редакцией Захарова С.А.; почвенная карта Ростовской области под редакцией Сугробова М.М.; картосхема почв юго-востока Ростовской области под редакцией Садименко П.А.; почвенная карта Ростовской области института «Южгипрозем»; карта почвообразующих пород Ростовской области; почвенных карт хозяйств и районов; топографические карты масштаба от 1:10 000 до 1:1 000 000; материалы дистанционного зондирования Земли. Результатом работы являлось составление карты почвенно-географического районирования Ростовской области с учетом топографии почв в масштабе 1:500 000. В пределах Ростовской области выделено 11 районов и 31 подрайон. В пределах подрайонов были выделены основные почвенно-топографические ряды с указанием высотных пределов залегания типов и подтипов почв.

**Ключевые слова:** почвенно-географическое районирование, высотные пределы залегания почв, данные дистанционного зондирования Земли, почвенно-географические районы и подрайоны

## HISTORY AND CURRENT STATE OF ZONING SOIL ROSTOV REGION

**Kryshchenko V.S., Zamulina I.V., Golozubov O.M., Litvinov Y.A.**

*FSAE EHPE «Southern Federal University» Rostov-on-Don, e-mail: litvinov\_ua@mail.ru*

The using of information technologies in soil science is related to the zoning of the soil cover, studying its history and present state of development. The most famous work on the study of soils of the Rostov region is the S. Zakharov's 4 volumes monograph «Soils of the Rostov region and their agronomic characteristics». The same author was the first who drawn up soil map of the Rostov Region 1:500 000 scale, and conducted soil-geographical zoning. The current state zoning of the land cover of the Rostov region was conducted by dr. of biological sciences Kryshchenko V.S. between 1986 and 1990 in collaboration with soil scientists of the institute «UZGIPROZem». The aim of this study was the discrimination of soil-geographic regions and subregions within the Rostov region along with the determination of soil occurrence elevation limits. In the process of regionalization of the Rostov region were used the following materials: Soil map of the Rostov Region, edited by S. Zakharov; Soil map of the Rostov Region, edited by M. Sugrobova; scheme of soil of Rostov Region south-east, edited by Sadimenko P.A.; Soil map of the Rostov region produced by institute «UZGIPROZem»; Map of the parent material of the Rostov Region; Soil maps of farms; Topographic maps with a scale of 1:10 000 to 1:1 000 000; The remote sensing data. The result of the work is the 1:500000 scale map of Rostov region soil-geographic zoning developed in accordance with soil topography. The Rostov Region was separated by 11 districts and 31 sub-areas. The basic soil-topographic series were discriminated for each sub-area along with the elevation limits of soil type and subtype occurrence.

**Keywords:** soil-geographic zoning, elevation limits of soil, soil-topographic series, The remote sensing data, soil-geographic regions and subregions

Использование современных информационных технологий в почвоведении, в частности базы данных состава и свойств почв Soil Matrix, не возможно без учета районирования почвенного покрова, его современного состояния и истории развития.

Ростовская область, расположенная на юго-востоке европейской части Российской Федерации, в южной части Восточно-Европейской равнины и частично в Северо-Кавказском регионе, занимает обширную территорию в речном бассейне Нижнего Дона. По характеру рельефа территория представляет собой равнину, расчлененную долинами рек и балками. Максимальная высота над уровнем моря – 350 м. С севера на территорию области заходит Среднерусская возвышен-

ность, на западе вклинивается восточная часть Донецкого кряжа, в юго-восточной части области возвышаются Сальско-Манычская гряда и Ергени. Площадь области составляет 100,9 тыс. км<sup>2</sup>. Наибольшая протяженность территории области с севера на юг составляет 490 км, а с востока на запад – 460. Область имеет благоприятный умеренно-континентальный климат. Для земледелия в области используется более 6 млн га, что составляет 60% площади сельскохозяйственных угодий [3, 4].

На территории Ростовской области происходит контакт двух почвенно-географических фаций – очень теплой Южно-Европейской и теплой Восточно-Европейской. В пределах указанных фаций почвенный

покров области входит в 4 провинции: Южно-Русскую обыкновенных среднегумусных и южных малогумусных черноземов; небольшая часть отрогов Донецкого кряжа на западе области отнесена к Южно-Украинской провинции обыкновенных мощных и южных среднемощных черноземов; юго-западная часть области относится к Приазовской провинции сверхмощных и мощных карбонатных черноземов; восточный участок области отнесен к Донской сухостепной провинции темно-каштановых и каштановых почв. Из перечня почвенно-географических единиц видно, насколько сложен и интересен почвенный покров региона. Преобладающими почвами Ростовской области являются черноземы (62%) и каштановые почвы (23%). Генетической и генетико-производственной характеристике посвящено большое количество монографических работ и отдельных статей. Первой и наиболее основательной является работа Захарова С.А. в 4-х книгах «Почвы Ростовской области и их агрономическая характеристика» [4]. Этим же автором впервые была составлена почвенная карта Ростовской области масштабом 1:500 000 и проведено почвенно-географическое районирование [5]. В связи с развитием орошения почв области Ф.Я. Гаврилюком проводились исследования, которые нашли отражение в работе «Почвенные районы Нижнего Дона» [3]. По программе С.А. Захарова в 1953 году В.А. Фильковым впервые было проведено изучение глубин базисов эрозии, коэффициентов расчленения территории и средних уклонов местности, на основании этих данных было предложено почвенно-эрозионное районирование области [10]. В период с 1962 по 1988 г. был опубликован обзор новых данных по генезису и почвенно-географическому районированию почв области и составлены почвенные карты. Вышли монографии Садименко П.А. «Почвы юго-восточных районов Ростовской области» [9] и Валькова В.Ф. «Генезис почв Северного Кавказа» [2]. Несколько позже этим же автором дана подробная характеристика черноземов Западного Предкавказья в монографии «Черноземы Западного Предкавказья». Среди современных работ следует отметить работу Безугловой О.С. «Почвы Ростовской области» [1]. Значимость и фундаментальность работ прошлого века не утрачена и к настоящему времени. На кафедре почвоведения и оценки земельных ресурсов ведутся работы по созданию цифровой почвенной карты на их основе. В табл. 1 приведены примеры почвенно-географического районирования Ростовской области, выполненные в разные годы.

Следует особо отметить природно-сельскохозяйственное районирование бывшего СССР, разработанное для учета территориальных различий, природных и экономических условий коллективом ученых под руководством академика ВАСХНИЛ Каштанова А.Н. Это единая научно обоснованная система деления территории, учитывающая распределение природных ресурсов, а также особенности их сельскохозяйственного использования. Основана она на принципе согласования физико-географического и сельскохозяйственного подходов на основе агробиозекологических условий. Все подразделения территории, выделенные по таким признакам, характеризуются определенными типами почвенного покрова и их сочетаниями [6]. Учитывая природные условия и ресурсы, рассматриваемое районирование предусматривает увязку границ природных выделов территории с административными границами, а также группировку административных подразделений и хозяйств с учетом природных условий. Общесоюзным районированием предусматривается выделение природно-сельскохозяйственных поясов, зон, провинций, округов.

На основе общесоюзного районирования строится внутриобластное, учитывая различия природной среды, и сельскохозяйственное производство. Ростовская область отнесена к степной зоне, в пределах которой выделено 3 провинции: Южно-Русская, Предкавказская и Манычско-Донская.

Каждой провинции соответствуют природно-сельскохозяйственный район с административными районами области, располагающимися на данной территории.

Современное районирование почвенного покрова Ростовской области проводилось Крыщенко В.С. в период с 1986 по 1990 г. в сотрудничестве с почвоведом института «ЮЖГИПРОЗем». Целью данной работы являлось выделение в пределах области почвенно-географических районов и подрайонов с определением в них высотных пределов залегания почв [7, 8]. При составлении почвенно-географического районирования с учетом топографии почв были использованы следующие материалы: почвенная карта Ростовской области под редакцией Захарова С.А., почвенная карта этой же территории Сугробова М.М., картосхема почв юго-востока Ростовской области Садименко П.А., почвенная карта Ростовской области института «Южгипрозем», карта почвообразующих пород Ростовской области. При формировании цифровой карты привлекались почвенные карты хозяйств и районов, топографические карты масштаба от 1:10 000 до 1:1000 000 и материалы космической съемки.

Таблица 1

Почвенно-географическое районирование Ростовской области

| Почвенно-географические районы и подрайоны по Захарову С.А. [3, 4]                 | Агропочвенные районы по Гаврилюку Ф.Я. [2] | Почвенно-эрозионные районы по Филькову В.А. [9] |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1. Северный Задонский                                                              | 1. Северо-Задонский                        | 1. Отроги Калачской возвышенности               |
| 2. Центральный Донской                                                             | 2. Доно-Донецкий                           | 2. Отроги Средне-Русской возвышенности          |
| -                                                                                  | -                                          | 2.1. Северные склоны гряды                      |
| -                                                                                  | -                                          | 2.2. Южные склоны гряды                         |
| -                                                                                  | -                                          | 2.3. Бассейны рек Глубокая и Калитва            |
| 3. Шахто-Донецкий                                                                  | 3. Донецкий                                | 3. Донецкий кряж                                |
| 3.1. Донец-Лихая                                                                   | -                                          | 3.1. Донец-Лихая                                |
| 3.2. Лихая-Кундрючья                                                               | -                                          | 3.2. Лихая-Кундрючья                            |
| -                                                                                  | -                                          | 3.3. Юго-Восточный склон Донецкого кряжа        |
| 4. Донской Северный                                                                | 4. Донской                                 | 4. Усть-Быстрянский                             |
| 5. Западный                                                                        | 5. Западный Доно-Сало-Манычский            | 5. Доно-Сальский                                |
| -                                                                                  | -                                          | 5.1. Северный склон Сало-Маныча                 |
| 6. Район почв Донской поймы                                                        | 6. Нижне-Донской                           | 6. Долина Дона                                  |
| 7. Цимлянский песчаный массив                                                      | -                                          | 7. Цимлянский песчаный массив                   |
| Зона приазовских и предкавказских черноземов (черноземов обыкновенных карбонатных) |                                            |                                                 |
| 8. Северо-Приазовский                                                              | 7. Северо-Приазовский                      | 8. Приазовский                                  |
| 9. Северо-Западный                                                                 | 8. Южный                                   | 9. Предкавказский                               |
| 9.1. Западный подрайон                                                             | -                                          | 9.1. Западный                                   |
| 9.2. Центральный                                                                   | -                                          | 9.2. Центральный                                |
| 9.3. Восточный                                                                     | 9. Приманычский                            | 10. Приманычский                                |
| 10. Приманычский                                                                   | 10. Террасовый                             | -                                               |
| Зона каштановых почв                                                               |                                            |                                                 |
| 11. Причирский переход                                                             | 11. Левочирский                            | 11. Доно-Чирский                                |
| -                                                                                  | -                                          | 11.1. Доно-Быстрянский                          |
| -                                                                                  | -                                          | 11.2. Левочирский                               |
| 12. Центральный                                                                    | 12. Доно-Сало-Манычский                    | 12. Юго-западные отроги Ергиней                 |
| -                                                                                  | -                                          | 12.1. Доно-Сальск                               |
| -                                                                                  | -                                          | 12.2. Северные склоны Сало-Маныча               |
| 13. Восточный                                                                      | 13. Восточный                              | 13. Отроги Ергиней                              |
| 14. Южно-Приманычский                                                              | -                                          | 14. Южные склоны Сало-Маныча                    |
| Всего районов и подрайонов – 20                                                    | Всего районов – 13                         | Всего районов и подрайонов – 27                 |

В основу районирования была положена специфика сочетаний и комбинаций почв по высоте, на основе которой и были выделены почвенно-географические районы и подрайоны. Для выявления и проверки топографии почв проводилась сплошная почвенная съемка или закладывалась серия почвенно-топографических профилей. К обоснованию выделения районов и подрайонов привлекались также морфометрические, физико-химические и минералогические характеристики почв. Полученные материалы обобщались, чтобы выявить

наиболее типичные абсолютные высоты подтипов почв вышеуказанных регионов.

Введем следующие классификационные почвенно-топографические единицы:

- 1) типы почвенно-топографических сочетаний;
- 2) ряды почвенно-топографических сочетаний;
- 3) комбинации почв (прямые и инверсионные) в топографических рядах.

Под *типом* почвенно-географических сочетаний понимается полная, для данной провинции, совокупность меняющихся

с высотой зональных и интразональных типов почв. Название типа сочетания дается по наименованию типов зональных почв. Ряды почвенно-топографических сочетаний выделяют в пределах типов сочетаний, детализируя их по районам, подрайонам и микрорайонам. Название рядов почвенно-топографических сочетаний дается по наименованию подтипов почв. Топографическая комбинация почв детализирует ряды почвенно-топографических сочетаний. Под прямой комбинацией понимается смена почв по высоте от сухих к более влажным. Инверсионная комбинация предполагает обратную закономерность: с нарастанием абсолютной высоты местности почвенный покров становится аридным. Пример такой комбинации, когда каштановые почвы террас р. Маныч сменяются по высоте темно-каштановыми почвами межбалочных пространств, а последние черноземами южными Сало-Манычского водораздела.

Почвенно-географические районы выделялись как ареалы распространения типов почвенно-географических сочетаний в пределах провинций. Почвенно-географические

подрайоны выделялись в пределах районов и характеризовались тем же высотным сочетанием подтипов почв или же замещением одного из типов (подтипов), но отличающиеся друг от друга абсолютными высотами залегания и комбинацией почв. При этом подмечено, что почвенно-топографические подрайоны формируются и отражают контакт (полосу перехода) соседних провинций. В связи с этим в топографических рядах один подтип или тип почв замещается на другой. Причем высотные пределы и комбинации почв в соседних районах отличаются.

Основной итог работы – составление карты почвенно-географического районирования Ростовской области с учетом топографии почв в масштабе 1:500 000. В пределах Ростовской области выделено 11 районов и 31 подрайон (рисунок). Пользуясь материалами, почвенно-географического районирования почвовед имеет возможность использовать на практике высотные критерии перехода одних почв в другие.

В табл. 2 приведена краткая характеристика выделенных в Ростовской области почвенных районов и подрайонов.

Таблица 2

Высотная организация почв Ростовской области

| Почвенные районы и подрайоны                 | Высотные пределы залегания, м | Почвенные районы и подрайоны               | Высотные пределы залегания, м |
|----------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| 1                                            | 2                             | 3                                          | 4                             |
| <b>Южно-Русская почвенная провинция</b>      |                               |                                            |                               |
| <b>I. Среднедонской почвенный район</b>      |                               | <b>III. Нижне-Донской почвенный район</b>  |                               |
| <i>1.1. Калачский подрайон</i>               |                               | <i>3.1. Кагальницкий подрайон</i>          |                               |
| Черноземы обыкновенные                       | 240–175                       | Темно-каштановые                           | 190–120                       |
| Черноземы южные                              | 150–100                       | Черноземы южные                            | 140–65                        |
| Серопески                                    | 100–70                        | <i>3.2. Быстрианский подрайон</i>          |                               |
| <i>1.2. Подрайон Восточно-Донской гряды</i>  |                               | Черноземы южные                            | 200–140                       |
| Черноземы обыкновенные                       | 240–170                       | Темно-каштановые                           | 140–70                        |
| Черноземы южные                              | 175–62                        | <i>3.3. Доно-Цимлянский подрайон</i>       |                               |
| <b>II. Доно-Донецкий почвенный район</b>     |                               | Черноземы южные                            | 140–100                       |
| <i>2.1. Большие-Чирский подрайон</i>         |                               | Темно-каштановые                           | 100–50                        |
| Черноземы южные                              | 200–100                       | <b>IV. Донецкий почвенный район</b>        |                               |
| Черноземы южные в комплексе с солонцами      | 140–70                        | <i>4.1. Усть-Донецкий подрайон</i>         |                               |
| <i>2.2. Калитвенский район</i>               |                               | Черноземы обыкновенные                     | выше 140                      |
| Черноземы обыкновенные                       | 240–175                       | Черноземы южные                            | 140–170                       |
| Черноземы южные                              | 175–85                        | <i>4.2. Подрайон Донецкого кряжа</i>       |                               |
| <i>2.3. Глубокинский подрайон</i>            |                               | Черноземы обыкновенные                     | 280–125                       |
| Черноземы обыкновенные                       | 300–150                       | Черноземы южные                            | 140–65                        |
| Черноземы южные                              | 160–50                        | <b>Предкавказская почвенная провинция</b>  |                               |
| <b>V. Северо-приазовский почвенный район</b> |                               | <i>6.2. Центральный подрайон</i>           |                               |
| <i>5.1. Миусский подрайон</i>                |                               | Черноземы карбонатные                      | 100–50                        |
| Черноземы обыкновенные                       | 175–125                       | <i>6.3. Самарско-Кагальницкий подрайон</i> |                               |
| Черноземы карбонатные                        | 125–25                        | Черноземы карбонатные                      | 100–25                        |

Окончание табл. 2

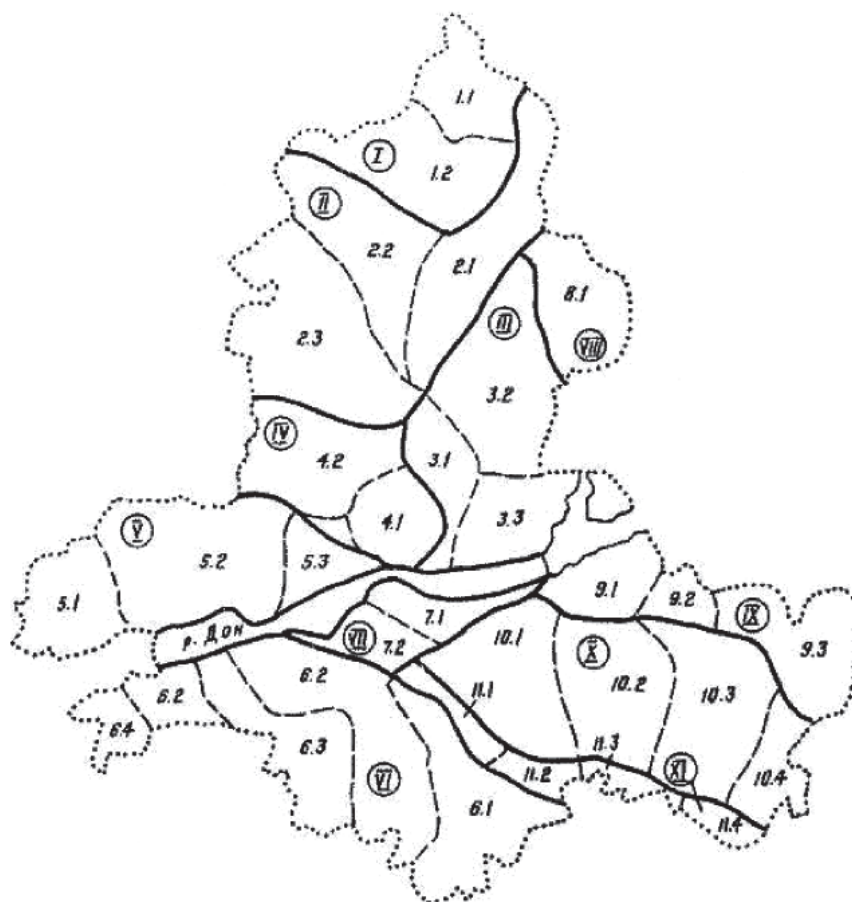
| 1                                                            | 2        | 3                                                          | 4       |
|--------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------|---------|
| 5.2 Тузовский подрайон                                       |          | 6.4. Азово-Куцевский подрайон                              |         |
| Черноземы карбонатные                                        | 140–70   | Черноземы карбонатные                                      | 80–20   |
| 5.3. Несветайско-Грушевский подрайон                         |          | <b>VII. Донской террасовый почвенный район</b>             |         |
| Черноземы южные                                              | 140–70   | 7.1. Семикаракорско-Мартыновский подрайон                  |         |
| Черноземы карбонатные                                        | 115–15   | Черноземы южные                                            | 100–50  |
| <b>VI. Азово-Кубанский почвенный район</b>                   |          | Черноземы карбонатные                                      | 50–25   |
| 6.1. Приманычско-Егорлыкский подрайон                        |          | 7.2. Багаевско-Мартыновский подрайон                       |         |
| Черноземы карбонатные                                        | 100–50   | Черноземы южные                                            | 50–25   |
| Темно-каштановые                                             | 50–25    | Черноземы карбонатные                                      | 25–15   |
| <b>Донская сухостепная почвенная провинция</b>               |          |                                                            |         |
| <b>VIII. Левочирский почвенный район</b>                     |          | 10.2. Куберле-Гашиунский подрайон                          |         |
| 8.1. Обливский подрайон                                      |          | Черноземы южные                                            | 175–125 |
| Черноземы южные                                              | 200–150  | Темно-каштановые                                           | 150–75  |
| Темно-каштановые                                             | 140–70   | Каштановые                                                 | 100–35  |
| Серопески                                                    | 70–50    | 10.3. Гашиун-Джураксальский подрайон                       |         |
| <b>IX. Район Доно-Сальского междуречья</b>                   |          | Темно-каштановые                                           | 200–150 |
| 9.1. Волгодонской подрайон                                   |          | Каштановые                                                 | 150–50  |
| Темно-каштановые                                             | 70–25    | 10.4. Загиста-Джураксальский подрайон                      |         |
| Каштановые террасовые                                        | 25–12    | Каштановые                                                 | 200–100 |
| 9.2. Центральный (Дубовский) подрайон                        |          | Светло-каштановые                                          | 100–70  |
| Черноземы южные                                              | 160–115  | <b>XI. Район Южного склона Сало-Манычского подораздела</b> |         |
| Темно-каштановые                                             | 140–160  | 11.1. Садковско-Пролетарский подрайон                      |         |
| Каштановые                                                   | 100–50   | Темно-каштановые                                           | 140–70  |
| 9.3. Ергенийский подрайон                                    |          | Каштановые                                                 | 70–25   |
| Каштановые                                                   | 175–125  | Черноземы южные                                            | 50–12   |
| Светло-каштановые                                            | 125–60   | 11.2 Маныч-Гудиловский подрайон                            |         |
| <b>X. Район Северного склона Сало-Манычского водораздела</b> |          | Темно-каштановые                                           | 150–75  |
| 10.1. Пролетарско-Куберлинский подрайон                      |          | Каштановые                                                 | 70–25   |
| Черноземы карбонатные                                        | выше 160 | 11.3. Ремонтненский подрайон                               |         |
| Черноземы южные                                              | 140–100  | Каштановые                                                 | 20–100  |
| Темно-каштановые                                             | 100–50   | Светло-каштановые                                          | 100–50  |
| Каштановые                                                   | 50–25    |                                                            |         |

Районирование почвенного покрова является важным этапом в создании электронной базы данных почв Ростовской области. В ходе её формирования были созданы:

- Цифровая почвенная карта Ростовской области 1:500 000 под редакцией С.А. Захарова 1939 г.;
- Цифровая схема землеустройства Ростовской области;

- Цифровая почвенная карта Белокалитвенского района Ростовской области – как полигон для отработки методики управления земельными ресурсами.

Почвенно-географические районы и подрайоны Ростовской области с учетом топографии почв (составил Крыщенко В.С., 1989 г.) (рисунок)



- |                                       |                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| I. Среднедонской район                | 6.4. Азово-Кушевский подрайон             |
| 1.1. Калачский подрайон               | VII. Донской террасовый район             |
| 1.2. подрайон Восточно-Донской гряды  | 7.1. Семикаракарско-Мартыновский подрайон |
| II. Доно-Донецки район                | 7.2. Багаевско-Мартыновский подрайон      |
| 2.1. Больше-Чирский подрайон          | VIII. Левочирский район                   |
| 2.2. Калитвенский подрайон            | 8.1. Обливский подрайон                   |
| 2.3. Глубокинский подрайон            | IX. Район Доно-Сальского междуречья       |
| III. Доно-Чирский район               | 9.1. Волгодонской подрайон                |
| 3.1. Кагальницкий подрайон            | 9.2. Центральный подрайон                 |
| 3.2. Быстрянский подрайон             | 9.3. Ергенийский подрайон                 |
| 3.3. Доно-Цимлянский                  | X. Район северного Сало-Манычского склона |
| IV. Донецкий район                    | 10.1. Пролетарско-Куберлинский подрайон   |
| 4.1. Усть-Донецкий подрайон           | 10.2. Куберле-Гашунский подрайон          |
| 4.2. Подрайон Донецкого кряжа         | 10.3. Гашун-Джураксальский подрайон       |
| V. Северо-Приазовский район           | 10.4. Загиста-Джураксальский подрайон     |
| 5.1. Миусский подрайон                | XI. Район южного Сало-Манычского склона   |
| 5.2. Тузловский подрайон              | 11.1. Садковско-Пролетарский подрайон     |
| 5.3. Несветайско-Грушевский подрайон  | 11.2. Маныч-Гудиловский подрайон          |
| VI. Азово-Кубанский район             | 11.3. Ремонтненский подрайон              |
| 6.1. Приманычско-Егорлыкский подрайон |                                           |
| 6.2. Центральный подрайон             |                                           |
| 6.3. Самарско-Кагальницкий подрайон   |                                           |

### Список литературы

1. Безуглова О.С., Хырхырова М.М. Почвы Ростовской области. – Ростов н/Д: ЮФУ, 2008. – 352 с.
2. Вальков В.Ф. Генезис почв Северного Кавказа. – Ростов н/Д: РГУ, 1977. – 210 с.
3. Гаврилюк Ф.Я. Почвы районов орошения Ростовской области. – Ростов н/Д: Ростиздат, 1951. – 147 с.
4. Захаров С.А. Почвенная карта Ростовской области. М 1:500 000. – М., 1939.
5. Захаров С.А. Почвы Ростовской области и их агрономическая характеристика (Краткий очерк). – Ростов н/Д: Ростиздат, 1946. – 123 с.
6. Каштанов А.Н. Природно-сельскохозяйственное районирование и использование земельного фонда СССР – М.: Колос, 1983. – 336 с.
7. Крыщенко В.С., Самохин А.П. Матричная закономерность в топографии почв. – Ростов н/Д: ЮФУ, 2008. – 320 с.
8. Крыщенко В.С. Почвенно-географическое районирование и топография почв Ростовской области. Карта М 1:500 000. – Ростов н/Д: Южгипрозем, 1989.
9. Садименко П.А. Почвы юго-восточных районов Ростовской области. – Ростов н/Д: РГУ, 1966. – 123 с.
10. Фильков В.А. Эрозионные районы Ростовской области // Ученые записки Ростовского университета. – 1956. – Т.26, Вып.4. – С. 59–68.

### References

1. Bezuglova O.S., Khyrkhyrova M.M. Pochvy Rostovskoy oblasti [Soils of the Rostov region]. Rostov-on-Don, SFEDU, 2008. 352 p.
2. Valkov V.F. Genezis pochv Severnogo Kavkaza [The genesis of soils the North Caucasus]. Rostov-on-Don, RSU, 1977. 210 p.
3. Gavrilyuk F.Ja. Pochvy rayonov orosheniya Rostovskoy oblasti [The soils of irrigation districts of the Rostov region]. Rostov-on-Don, Rostizdat, 1951. 147 p.

4. Zakharov S.A. Pochvennaya karta Rostovskoy oblasti M 1:500 000 [Soil map of the Rostov region. Map scales 1:500 000]. Moscow, 1939.

5. Zakharov S.A. Pochvy Rostovskoy oblasti i ih agromicheskaya kharakteristika (Kratkiy ocherk) [The soils of the Rostov region and agronomic characteristics] Rostov-on-Don, Rostizdat, 1946. 123 p.

6. Kashtanov A.N. Prirodno-selskhozaystvennoe rayonirovanie i ispolzovanie zemelnogo fonda SSSR [The Natural-agricultural zoning and exploitation of land resources of the USSR]. Moscow, Kolos, 1983. 336 p.

7. Kryschenko V.S., Samokhin A.P. Matrichnaya zakonomernost v topografii pochv (The matrix regularity in the topography of the soil). Rostov-on-Don, SFEDU, 2008. 320 p.

8. Kryschenko V.S. Pochvenno-geograficheskoe rayonirovanie i topografiya pochv Rostovskoy oblasti. Karta M 1:500 000 [Soil-geographical zoning of soils and topography of the Rostov region. Map scales 1:500 000]. Rostov-on-Don, JUZHGIPOZem, 1989.

9. Sadimenko P.A. Pochvy yugo-vostochnyh rayonov Rostovskoy oblasti [The soils south-eastern districts of Rostov Region]. Rostov-on-Don, RSU, 1966. 123 p.

10. Filkov V.A. Erozionnye rayony Rostovskoy oblasti [Erosive areas of the Rostov region] Rostov-on-Don, RSU, 1956. pp. 5–40.

### Рецензенты:

Вардуни Т.В., д.п.н., зам. директора по учебно-методической и инновационной деятельности, зав. Отделом экологических инноваций НИИ биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону;

Колесников С.И., д.с.-х.н., профессор, заведующий кафедрой экологии и природопользования факультета биологических наук Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 10.04.2012

УДК 616 – 089.5: 612.824:619:616 – 092.4

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА  
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ****Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В., Лысенко Т.А.,  
Куянцева А.М., Арльт А.В., Зацепина Е.Е., Саркисян К.Х.,  
Ефремова М.П., Шемонаева М.В.***ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздрава России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru*

Важной задачей при проведении операций и исследований на животных является выбор оптимального наркозного средства. Неподходящее наркозное средство может приводить к осложнению при проведении оперативного вмешательства вплоть до гибели животного и срыва экспериментальной работы. Проведено исследование возможности применения комбинированного ветеринарного препарата, содержащего тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид в качестве наркозного средства в экспериментальной фармакологии. При проведении исследования скорости мозгового кровотока, противовоспалительной, ранозаживляющей и гастропротекторной активности веществ на лабораторных животных необходимо использовать наркозные средства, обладающие выраженным наркозным действием, достаточной длительностью наркозного действия. Также важно отметить тот факт, что средства, применяемые в качестве наркозных, не должны оказывать существенного влияния в ходе эксперимента на исследуемые показатели. В ходе проведенного исследования установлено, что исследуемый ветеринарный препарат «Золетил 100» обладает выраженным продолжительным наркозным действием, не оказывая влияния на исследуемые показатели.

**Ключевые слова:** наркоз, тилетамин, золазепам, экспериментальная фармакология, животные**CHANCE OF VETERINARY MEDICINE IN EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY****Savenko I.A., Usmanskiy U.V., Ivashev M.N., Sergienko A.V., Lysenko T.A.,  
Kuyantseva A.M., Arlt A.V., Zatsepina E.E., Sarkisyan K.H.,  
Efremova M.P., Shemonaeva M.V.***<sup>1</sup>Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: ivashev@bk.ru*

An important task in conducting operations and animal studies is the selection of the optimal anesthetic means. Improper means of anesthesia can lead to complications during surgery until the death of the animal and the failure of the experimental work. The investigation of the possibility of using a combined veterinary medicine containing tiletamina hydrochloride and zolazepam hydrochloride as an anesthetic tool in experimental pharmacology. The study of cerebral blood flow velocity, anti-inflammatory, wound-healing and gastroprotective activity of substances in laboratory animals is necessary to use anesthetic facilities, which have a pronounced effect of anesthesia, sufficient duration of anesthetic action. It is also important to note the fact that the funds are used as anesthetic, should not have a significant effect in an experiment on the investigated parameters. In the course of the study found that study veterinary medicine «Zoletil 100» has a strong long-anesthetic action without affecting the studied parameters.

**Keywords:** anesthesia, tiletamin, zolazepam, experimental pharmacology, animals

Под общей анестезией или наркозом понимают обратимое угнетение центральной нервной системы, сопровождающееся комплексом клинических признаков: отсутствием сознания; чувствительности (в первую очередь болевой); значительным подавлением рефлекторных реакций в организме и снижением тонуса скелетных мышц.

При постановке экспериментов и проведении оперативных вмешательств важной задачей является выбор оптимального наркозного средства, отвечающего всем необходимым требованиям. Наркозные средства, применяемые в экспериментальной практике, могут изменять показатели деятельности не только центральной нервной системы, но и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нарушать выработку гормонов в организме животных [4]. Необходимо также отметить, что используемый общий анестетик должен быть разрешен к использованию на территории Российской

Федерации и не должен оказывать значимого влияния на исследуемые показатели лабораторных животных. В доступных нам литературных источниках не найдена информация о возможности применения препарата золетил в качестве средства для неингаляционного наркоза в экспериментальной фармакологии, при изучении гастропротекторных эффектов препаратов, при измерении объемной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса.

**Цель исследования** – проведение эксперимента посвящено выявлению возможности применения золетила в качестве наркозного средства при изучении гастропротекторного действия препаратов при моделированной механической гастропатии, при измерении объемной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса, при изучении противовоспалительной и регенеративной активности исследуемых веществ.

## Материал и методы исследования

При планировании эксперимента на животных мы руководствовались биоэтическими принципами «трех R» (replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий; reduction – уменьшение числа опытов с животными; refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных). Впервые принципы биоэтики были изложены У. Рассел и Р. Берч в 1959 году в книге «Принципы гуманной экспериментальной техники» [10]. Ими обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название – «Биоэтическая концепция трех R».

Исследование проводили на 54 белых крысах линии Wistar массой  $250 \pm 10$  г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорской государственной фармацевтической академии: температура окружающего воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Комбинированный корм и воду животные получали *ad libitum* [7].

При постановке экспериментов в качестве наркотических средств применялись золетил 100 и стандартный, официальный препарат – хлоралгидрат.

Препарат золетил 100 – представляет собой общий анестетик для неингаляционного наркоза, применяемый в ветеринарной практике. Золетил включает тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид. Тилетамин представляет собой общий анестетик диссоциативного типа действия, обладающего выраженным анальгетическим, но не достаточным миорелаксирующим эффектами. Золазепам, вызывая анксиолитическое и седативное действие, за счет угнетения подкорковых областей мозга потенцирует наркотический и миорелаксирующий эффекты тилетамина, а также уменьшает выраженность болевых реакций после выхода из наркоза. Наркотический эффект достигается через 6–7 минут после однократного внутривенного введения препарата, в дозе 30 мг/кг. Длительность хирургической стадии наркоза (при условии отсутствия выраженных внешних раздражителей) 2–3 часа.

Для сравнения нами были проведены эксперименты с использованием хлоралгидрата, который классически применяется при проведении оперативных вмешательств, для изучения действия биологически активных веществ. Хлоралгидрат относится к группе снотворных лекарственных средств с наркотическим типом действия, оказывает выраженный снотворный эффект за счет торможения процессов возбуждения в центральной нервной системе. При внутривенном введении, в дозе 300 мг/кг обладает выраженным, стабильным наркотическим действием. Наркотический эффект развивается через 5–10 минут и хирургическая стадия наркоза длится 2–2,5 часа.

В ходе проведенного исследования нами оценивалось влияние исследуемых препаратов на уровень системного артериального давления (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и объемную скорость мозгового кровообращения (ОСМК). Объемную скорость мозгового кровотока оценивали с помощью метода водородного клиренса. Данный метод основан на регистрации скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить количественно уровень ОСМК. Принципы метода были обоснованы И.Т. Демченко [3]. Положительными сторонами метода являются отсут-

ствие травматичности сосудов мозга, стабильность показателей, индифферентность используемого газа. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом [1].

САД и ЧСС регистрировали с помощью механического манометра в общей сонной артерии. Учитывая значения САД и ОСМК, рассчитывали величину сопротивления сосудов мозга (ССМ).

В ходе исследования гастропротекторной активности нами оценивалось влияние исследуемых препаратов на вес желудков, вес, площадь и количество участков стенки желудка с поврежденной слизистой при пептической (механической) гастропатии.

При изучении противовоспалительной и ранозаживляющей активности нами оценивалось влияние на объем грануляционной ткани и скорость регенерации поврежденных тканей соответственно.

Результаты проведенных экспериментов представлены в виде средних арифметических и ошибки среднеквадратичного отклонения. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых рядов. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000 [5]. Изменения исследуемых показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Золетил и хлоралгидрат при внутривенном применении вызвали наступление наркотического действия в течение первых 10 минут.

Хлоралгидрат вызывал достоверное понижение уровня системного артериального давления на протяжении всего наблюдаемого периода. Максимальное снижение САД регистрировали на 60 минуте эксперимента в среднем на 5,3 % ( $P < 0,05$ ). На 90 и 120 минутах регистрации САД уровень этого показателя был ниже исходного уровня в среднем на 3,8 и 2,7 % соответственно. Уровень ЧСС после внутривенного применения хлоралгидрата был ниже исходного уровня на 4–6 % (изменение показателя недостоверно). Одновременное понижение уровня САД и ЧСС указывает на подавление синокаротидного рефлекса, что свидетельствует о достаточной глубине стадии хирургического наркоза при назначении хлоралгидрата. В наших экспериментах наблюдали только тенденцию к понижению уровня САД и ЧСС при назначении хлоралгидрата.

При изучении эффектов исследуемых соединений синтетического и природного происхождения на систему мозгового кровообращения важно отметить, что большинство наркотических средств существенно угнетают систему ауторегуляции мозгового кровотока. Такой эффект наркотических препаратов может значительно искажать действие потенциально биологически активных ве-

ществ. В литературе имеются данные о том, что средства, вызывающие диссоциативный наркоз, меньше всего влияют на систему ауторегуляции мозгового кровотока [6].

По инструкции препарат ветеринарной практики золетил вызывает диссоциативный наркоз и может быть использован как базовое наркозное средство при изучении сосудистых эффектов химических соединений различного происхождения. В наших экспериментах золетил уменьшал САД на протяжении всего периода – 120 минут на 3,2–4,3 %. ЧСС после применения золетила повышалась на 5,3–6,4 % (изменения показателей недостоверны). Золетил при внутрибрюшинном введении уменьшал САД и увеличивал ЧСС (тенденция изменения показателей). По влиянию на САД и ЧСС наркозного средства золетила можно отметить, что синокаротидный рефлекс сохраняется. Подвергнув стандартной статистической обработки данные по влиянию золетила и хлоралгидрата на показатели ЧСС, установили, что имеются достоверные различия в большинстве точек регистрации показателей у экспериментальных животных. По влиянию на показатели системной гемодинамики у белых крыс золетил имеет преимущество, как базовое наркозное средство перед хлоралгидратом.

По влиянию на ОСМК установили, что хлоралгидрат с 30 минуты эксперимента незначительно снижал объемную скорость мозгового кровотока до конца исследования в среднем на 10 % (изменения недостоверны). В тех же условиях золетил незначительно повышал ОСМК в среднем на 5–7 %, к 120 минуте эксперимента ОСМК был выше исходного уровня на 2,3 %. Расчетный показатель ССМ, характеризующий сопротивление сосудов головного мозга, достоверно не изменялся на протяжении всего наблюдаемого периода после применения, как золетила, так и хлоралгидрата. Таким образом, золетил и хлоралгидрат на протяжении всего исследования достоверно не влияли на показатели системы мозгового кровообращения.

При лигировании пилорической части дуоденума в группе животных получивших в качестве наркозного средства хлоралгидрат, образование эрозий наблюдалось у 100 % животных, масса желудков составляла  $950,0 \pm 18,9$  мг, что на 44,44 % ( $p < 0,05$ ) меньше интактной группы животных. Вес стенки желудка с поврежденной слизистой составил  $38,33 \pm 2,65$  мг. Площадь поврежденной стенки в данной группе  $11,5 \pm 1,26$  мм<sup>2</sup>, а количество эрозий  $8,0 \pm 1,15$  шт. [8,9].

При применении в качестве наркоза золетила, как и в предыдущей серии, образование эрозий наблюдалось в 100 % случаев. Масса желудков в данной группе составила  $953,1 \pm 1,83$  мг, что на 44,26 % ( $p < 0,05$ ) и практически не отличается от группы животных, находившейся под хлоралгидратным наркозом. Площадь поврежденной стенки желудка составила  $11,7 \pm 0,94$  мм<sup>2</sup>, количество эрозий  $7,9 \pm 0,88$  шт. Вес стенки желудка с поврежденной слизистой составил 38,12 мг. На количество и кислотность желудочного сока, относительно интактных животных, наркоз, вызванный хлоралгидратом и золетилем влияния не оказал. Различий в выраженности гастропротекторного эффекта при применении лекарственных препаратов не наблюдалось.

В экспериментальных группах животных при нанесении термического ожога на эпилированный участок кожи использовались золетил 100 и хлоралгидрат. При использовании в качестве наркозного средства хлоралгидрата через 7 дней площадь повреждения уменьшилась в среднем на 15,7 %, отхождение струпа наблюдалось на 10 сутки, а полное восстановление эпителиальной ткани наблюдалось на 21 сутки эксперимента [2]. У животных при использовании препарата Золетил 100 на 7 сутки площадь ожоговой поверхности уменьшилась в среднем на 15,9 %. Полное восстановление эпителия, как и в предыдущей группе, наблюдалось на 21 сутки, а отхождение струпа на 10 сутки. Различий в скорости эпителизации не наблюдалось.

При использовании в качестве наркозного средства хлоралгидрата имплантация под кожу ватного шарика вызывала асептическое воспаление, экссудативный компонент которого составил  $83,8 \pm 8,2$  мг, пролиферативный компонент  $37,4 \pm 3,8$  мг [2]. При использовании в качестве наркозного средства золетила 100 экссудативный компонент асептического воспаления составил  $84,2 \pm 7,9$  мг, пролиферативный компонент  $36,8 \pm 4,7$  мг. Экссудативный компонент в группах отличался на 0,47 %, а пролиферативный компонент отличался на 1,6 %.

### Выводы

1. Золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния в ходе эксперимента на показатели системной гемодинамики.
2. Исследуемые наркозные препараты золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния на объемную скорость мозгового кровотока.
3. Исследуемые наркозные препараты золетил и хлоралгидрат не оказывают суще-

ственного влияния на состояние слизистой оболочки желудка.

4. Исследуемые наркотические препараты золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния на скорость регенерации эпителиальной ткани.

5. Исследуемые наркотические препараты золетил и хлоралгидрат не оказывают существенного влияния на развитие асептического воспалительного процесса.

6. Препарат золетил может быть использован в качестве наркотического средства у крыс, при определении объемной скорости мозгового кровотока методом водородного клиренса.

### Список литературы

1. Арльт А.В. Влияние предуктала и триметазидина на мозговой кровоток / А.В. Арльт, А.М. Салман, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – №2. – С. 32–34.
2. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, № 4. – С. 28–31.
3. Демченко И.Т. Непрерывная количественная регистрация локального мозгового кровотока с помощью водородного клиренса и ЭПГ / И.Т. Демченко, С.В. Буров // Физиол. журн. СССР. – 1971. – Т. 57, №10. – С. 1553–1555.
4. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин, Е.А. Городецкая, М.Н. Ивашев, А.Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2. – №4. – С. 292.
5. Макарова Н.В. Статистика в Excel / Н.В. Макарова, В.Я. Трофимец. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 368 с.
6. Молчанов А.А. Изучение скорости мозгового кровотока при алкогольной интоксикации / А.А. Молчанов, А.В. Арльт, М.Н. Ивашев // Фармация. – 2009. – №4. – С. 50–52.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 458 с.
8. Сергиенко А.В. Протективный эффект когитума при экспериментальной гастропатологии / А.В. Сергиенко, И.А. Савенко // Клинич. фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 6. – С. 83–85.
9. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И.А. Савенко [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 123–125.
10. Russell, W.M.S. The Principles of Human Experimental Technique / W.M.S. Russell, R.L. Burch. – London: UK: Methuen, 1959. – 238 p.

### References

1. Arl't A.V. Vlijanie preduktala i trimetazidina na mozgovoyj krovotok / A.V. Arl't, A.M. Salman, M.N. Ivashev // Farmacija. 2007. no. 2. pp. 32–34.
2. Bondarenko, D.A. Modelirovanie patologicheskikh sostojanij kozhi u krysi i myshej / D.A. Bondarenko [i dr.] // Citokiny i vospalenie. 2010. T.9, no. 4. pp. 28–31.
3. Demchenko I.T. Nepreryvnaja kolichestvennaja registracija lokal'nogo mozgovogo krovotoka s pomoshh'ju vodorodnogo klirensa i EhPG/I.T. Demchenko, S.V. Burov // Fiziol. zhurn. SSSR. 1971. T. 57. no. 10. pp. 1553–1555.
4. Dugin S.F. Issledovanie roli nejiro – gumoral'nykh sistem v patogeneze ehksperimental'noj khronicheskoyj serdechnoj nedostatochnosti / S.F. Dugin, E.A. Gorodeckaja, M.N. Ivashev, A.N. Krutikov // Informacionnyj bjulleten' RFFI. 1994. T.2. no. 4. pp. 292.
5. Makarova N.V. Statistika v Excel / N.V. Makarova, V.Ja. Trofimec M.: Finansy i statistika, 2002. 368 p.
6. Molchanov A.A. Izuchenie skorosti mozgovogo krovotoka pri alkohol'noj intoksikacii / A.A. Molchanov, A.V. Arl't, M.N. Ivashev // Farmacija. 2009. no. 4. pp. 50–52.
7. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv / pod red. R.U. Khabrieva. Moskva. 2005. 458 s.
8. Sergienko, A.V. Protektivnyj ehffekt kogituma pri ehksperimental'noj gastropatologii / A.V. Sergienko, I.A. Savenko // Klinich. farmakologija i terapija. 2010. T. 19, no. 6. pp. 83–85.
9. Farmakologicheskoe issledovanie vlijaniya kogituma na modelirovaniju patologiju zheludka krysi / I.A. Savenko [i dr.] // Biomedicina. 2010. no. 5. pp. 123–125.
10. Russell, W.M.S. The Principles of Human Experimental Technique / W.M.S. Russell, R.L. Burch – London: UK: Methuen, 1959. 238 p.

### Рецензенты:

Верлан Н.В. д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Иркутская медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск;

Пакровский М.В. д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и фармдисциплин ИМПО ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный университет», г. Белгород;

Юшков В.В. д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 23.04.2012

УДК 611-053 (571.12)

## АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ ИХ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ

<sup>1</sup>Сидорова К.А., <sup>1</sup>Сидорова Т.А., <sup>2</sup>Драгич О.А.<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Тюменская государственная сельскохозяйственная академия»;<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет», Тюмень,  
e-mail: osidorova@yahoo.com

В статье дан анализ особенностей психофизиологических показателей организма студентов в процессе обучения в вузе, позволивший установить, что окончательное становление типа темперамента у девушек юга Тюменской области осуществляется к пятому курсу и определяется местом прежнего проживания. В работе описаны объективные различия в соотношении типов темперамента в исследуемых группах, а также дана оценка уровня адаптации к процессу обучения в вузе. Автор предлагает полученные данные физиологических и психологических особенностей девушек использовать, как основу для разработки и осуществления мероприятий, направленных на коррекцию дезадаптивных нарушений. Это, в свою очередь, является важным условием сохранения здоровья девушек в процессе обучения в вузе, особенно в неблагоприятной экологической среде.

**Ключевые слова:** здоровье, психофизиологические особенности, тип темперамента, формально-динамические свойства индивидуальности, адаптационные возможности, региональная норма

## ANALYSIS OF FEATURES PSYCHOPHYSIOLOGICAL INDICES BODY OF STUDENTS IN THEIR TRAINING IN HIGH SCHOOL

<sup>1</sup>Sidorova K.A., <sup>1</sup>Sidorova T.A., <sup>2</sup>Dragich O.A.<sup>1</sup>Tyumen State Agriculture Academy;<sup>2</sup>Tyumen State University of oil and gas, Tyumen, e-mail: osidorova@yahoo.com

The paper analyzes the characteristics of the psychophysiological indices of the body of students in the learning process in higher education, which allowed to establish that the final formation of temperament in girls south of the Tyumen Region is the fifth and the rate determined by the place of origin. This paper describes the objective differences in the ratio of temperament types in the groups studied, as well as assess the level of adaptation to learning in higher education. The author suggests the findings of physiological and psychological characteristics of women used as the basis for the development and implementation of measures aimed at correcting maladaptive disorders. This, in turn, is essential for the health of girls in the learning process in higher education, especially in adverse ecological environment.

**Keywords:** health, physiological characteristics, temperament, formal and dynamic properties of the individual, adaptive capacity, the regional norm

Обучение в высших учебных заведениях является сложным и длительным процессом. Изменившиеся социально-экономические условия учебы, быт студентов и избыточное напряжение создали ряд проблем, которые выливаются в интеллектуальное, эмоциональное и психическое напряжение, приобретающее застойный характер, все это усугубляется снижением физической активности как ведущего регулятора состояний и функций организма. Адаптация к комплексу этих факторов определяет успешность обучения, но в то же время требует высокого напряжения компенсаторно-приспособительных механизмов организма студента [2, 3].

Поступив в университет, молодые люди оказываются в новых учебных условиях по сравнению со средней школой: увеличение числа преподавателей, непривычные методы преподавания, высокие педагогические требования, необходимость самостоятельного планирования времени учебы, боль-

шая ответственность и другие проблемы студенческой жизни, иная система оценки знаний — экзаменов и зачетов. Насыщая учебные программы новой информацией, усложняя и варьируя содержание учебных планов, преподаватели часто забывают о физических и психических возможностях студентов. Это приводит к развитию утомления и срыву механизмов адаптации, существенно снижает уровень здоровья, интеллектуальный и физический потенциал студентов [1, 4, 5].

В доступных литературных источниках данных по психофизиологическим особенностям девушек 17–22 лет, начавших обучение в вузе в условиях Западной Сибири, не обнаружено, поэтому изучение данной проблемы является актуальным.

Целью нашего исследования было изучить особенности психофизиологического состояния организма девушек 17–22 лет в условиях проживания юга Тюменской области в период их обучения в вузе.

Для решения поставленной цели было проведено комплексное изучение психофизиологического состояния организма девушек 17–22 лет. Всего было обследовано 480 студенток, которые распределялись по времени обучения в вузе (1, 3 и 5 курс) и по месту прежнего проживания (город – село) (табл. 1). Весь исследуемый контингент студентов обследовали с 2005 по 2009 год.

**Таблица 1**  
Распределение студенток юга Тюменской области с учетом места прежнего проживания

| Контингент          | 1 курс | 3 курс | 5 курс |
|---------------------|--------|--------|--------|
| Сельские студентки  | 80     | 80     | 80     |
| Городские студентки | 80     | 80     | 80     |

Полученные показатели организма заносились в протоколы научных исследований и компьютерный банк данных. Изучение психофизиологических признаков организма девушек проводилось по единой методике и техническому исполнению.

Для изучения психофизиологических параметров использовались следующие методы: определение преобладающего типа темперамента, психологической структуры темперамента, типов акцентуации черт характера и темперамента и формально-динамические свойства индивидуальности. Для преобладающего типа темперамента и выявления в нём свойств других типов, использовался метод идентификации, предложенный А. Беловым в 1971 году. Для исследования психологической структуры темперамента потребовался опросник Смирнова, позволивший выявить ряд полярных свойств темперамента. Диагностика типов акцентуации черт характера и темперамента определялась по опроснику Х. Смишека, в основу которого положена концепция «акцентуированных личностей».

Опросник В.М. Русалова определял формально-динамические свойства индивидуальности (ОФДСИ), позволивший выявить особенности психомоторной сферы.

Исследования высшей нервной деятельности необходимы и актуальны в связи со следующими обстоятельствами: психическое состояние в некоторых случаях оказывается первым и крайне чувствительным индикатором изменений, происходящих в организме при его встрече с неблагоприятными факторами и ситуациями [6, 7].

В нашем исследовании проводилось выявление типов темперамента у девушек по методике определения преобладающего типа темперамента. Лица с чётко выраженными свойствами, относящимися к одному типу темперамента, встречаются достаточно редко. Гораздо чаще обнаруживаются смешанные типы темперамента, обладающие наличием свойств, характерных для разных типов с преобладанием одного из них.

О важной роли темперамента для приспособления организма к окружающей среде говорил ещё И.П. Павлов (1946). По его мнению, предпочтительны темпераменты сангвиника и флегматика. Хуже приспосабливаются к окружающей среде холерик, что обусловлено отсутствием уравновешенности процессов возбуждения и торможения. Наименьшей приспособляемостью к жизни является меланхолик, обладающий низкой выносливостью нервной системы.

Выявленное соотношение типов темперамента в обследуемых группах и представлено в табл. 2.

Установлено, что в обследуемых группах процентное соотношение сангвиников и смешанного типа с преобладанием сангвинического (сангвиник + холерик и сангвиник + флегматик) достаточно большое. На 5 курсе флегматиков больше среди сельских девушек, чем городских (25 и 15 % соответственно).

**Таблица 2**  
Определение преобладающего типа темперамента (%)

| Место прежнего проживания | 1 курс |       | 3 курс |       | 5 курс |       |
|---------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                           | село   | город | село   | город | село   | город |
| Холерик                   | 10     | 36,7  | 23,3   | 22,7  | 20     | 26,3  |
| Холерик + Сангвиник       | 10     | 3,3   | -      | 9,1   | 15     | 5,3   |
| Сангвиник                 | 26,7   | 13,3  | 20     | 27,3  | 30     | 42,1  |
| Сангвиник + Флегматик     | 10     | -     | 6,7    | 9,1   | -      | -     |
| Флегматик                 | 36,6   | 30    | 33,3   | 22,8  | 25     | 15,8  |
| Флегматик + Меланхолик    | -      | -     | -      | 4,5   | 5      | -     |
| Меланхолик                | 6,7    | 16,7  | 16,7   | 4,5   | 5      | 10,5  |
| Смешанные                 | 20     | 3,3   | 6,7    | 23,7  | 20     | 5,3   |

В результате нашего исследования выявлено, что типов с достаточно хорошей приспособляемостью на 1 курсе больше у сельских студенток (83,3%), а у городских – 46,6%; на 3 и 5 курсах достоверных отличий не отмечено в зависимости от места прежнего проживания.

Явно прослеживается следующая тенденция – выходцы из сельской местности обладают темпераментом, соответствующим лучшей возможности к адаптации. Девушки 1 курса, проживающие в сельской местности имеют тип темперамента, соответствующий лучшей адаптации (табл. 2).

Кроме этого выявлено, что выраженным типом меланхолика обладают 6,7% из обследованных студентов – сельских жителей 1 курса, 4,5% – 3 курса городских жителей и по 16,7% в остальных группах. На 5 курсе меланхоликов больше на 5,5% у городских жительниц, чем у сельских. Среди городских жителей 3 курса 4,5% составляют девушки, у которых тип темперамента не является выраженным, т.е. они обладают свойствами примерно в равных долях соответствующими различным типам темперамента. Количество холериков наименьшее в процентном отношении:

36,7% – выявлено среди городских девушек 1 курса; 26,3% – среди городских девушек 5 курса; 23,3% – среди сельских девушек 3 курса; 22,7% – среди городских девушек 3 курса; 20% – среди сельских девушек 5 курса и 10% – среди сельских девушек 1 курса.

Таким образом, на 1 и 5 курсах холериков, которые хуже приспосабливаются к окружающей среде, больше среди городских жительниц, чем среди сельских девушек.

Для более углублённого изучения свойств темперамента было проведено исследование формально-динамических свойств индивидуальности. Данное исследование позволяет выявить уровень психомоторной, интеллектуальной, коммуникативной сферы личности. Выявлен высокий и нормативный уровень психомоторной сферы у всех исследуемых девушек, как сельских, так и городских. Но более высокое значение данного показателя преобладает у городских девушек, чем у сельских на всех курсах обучения.

Кроме определения преобладающего типа темперамента было проведено исследование психологической структуры темперамента. Выявлялись полярные свойства темперамента: экстраверсию – интроверсию, эмоциональную возбудимость, эмоциональную уравновешенность, темп реакции (быстрый медленный), активность (высокую – низкую).

В результате нашего исследования выявлено, что во всех исследуемых группах экстравертов в 2 раза больше, чем интровертов, как у сельских девушек, так и у городских (рис. 1). Однако по показателю экстраверсии – на 1 курсе имеются различия в зависимости от места прежнего проживания, где у сельских девушек отмечены большие цифры, на 3 и 5 курсах нет достоверных отличий между сельскими и городскими девушками (см. рис. 1). Подобные данные установлены и по показателю интроверсии: на 3 и 5 курсах нет различий, но на 1 курсе у городских студенток выявлены большие значения (см. рис. 1).

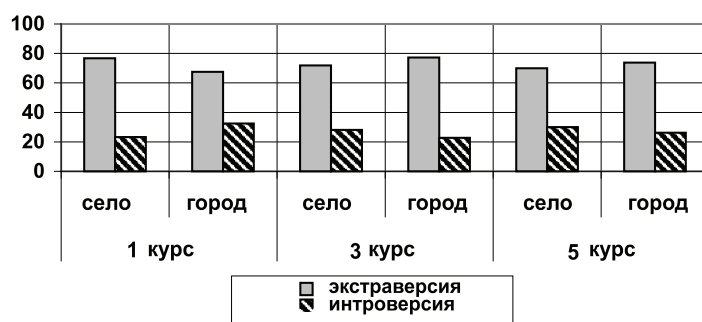


Рис. 1. Показатели экстраверсии и интроверсии

В результате проведенного исследования выявлено, что на 1 и 3 курсах значение показателя эмоциональной возбудимости достоверно выше, чем показателя эмоциональной устойчивости. Причем достоверных отличий по этим показателям между сельскими и городскими девушками не выявлено. На 5 курсе соотношение показателей эмоциональной возбудимости

и эмоциональной устойчивости равны, как у сельских, так и городских девушек (рис. 2).

Что касается показателей быстроты реакции и медлительности, то в ходе проведенного исследования можно сделать вывод, что на 1 курсе, как у сельских, так и городских девушек значительно преобладает быстрая реакция. Достоверных от-

личий между сельскими и городскими девушками 1 курса по этим показателям не выявлено. Но на 3 курсе у сельских деву-

шек значительно преобладает быстрота реакции, по сравнению с городскими девушками 3 курса (рис. 3).

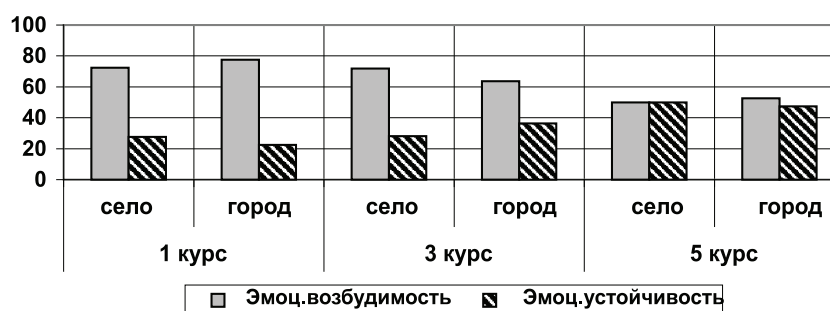


Рис. 2. Показатели эмоциональной возбудимости и эмоциональной устойчивости

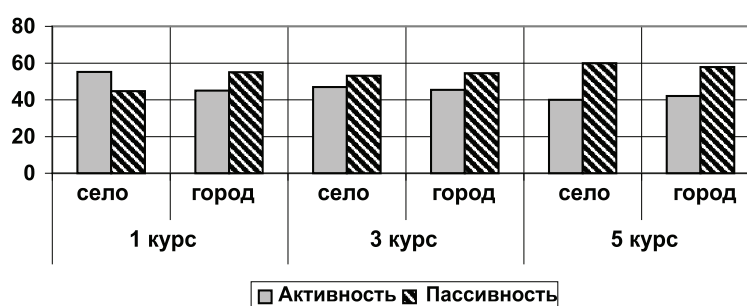


Рис. 3. Показатели быстрой реакции и медлительности

По показателю активности на 1 курсе имеются различия в зависимости от места прежнего проживания, где у сельских девушек отмечены большие значения, чем у городских девушек. На 3 и 5 курсах нет достоверных отличий между сельскими

и городскими студентками. По показателю пассивность установлены следующие данные: на 1 курсе у городских девушек отмечены большие величины, чем у сельских, а на 3 и 5 курсах нет достоверных различий (рис. 4).

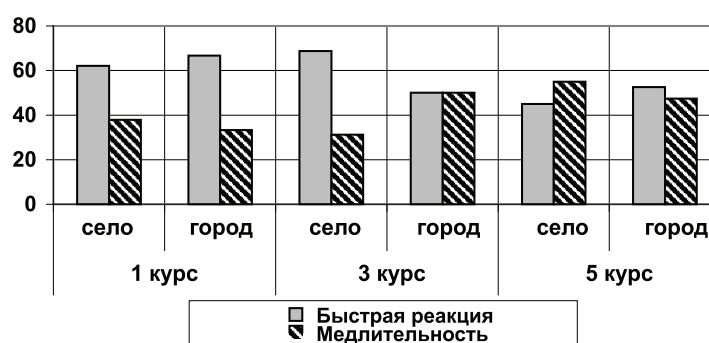


Рис. 4. Показатели активности и пассивности

Высокие показатели экстраверсии, пластичности нервной системы, активности, выявленные у значительной части обследованных студентов 1 курса сельских жителей, позволяют сделать следующий вывод: снижение адаптационных возможностей на физиологическом уровне заставляет индивида активнее проявлять себя в процессе

адаптации к новым условиям (адаптация к обучению в вузе).

Результаты настоящего исследования позволили выявить особенности психофизиологического состояния девушек 17–22 лет, проживающих на юге Тюменской области, а также оценить уровень адаптации к процессу обучения в вузе. Получен-

ные данные физиологических и психологических особенностей девушек являются основой для разработки и осуществления мероприятий, направленных на коррекцию дезадаптивных нарушений. Это, в свою очередь, является важным условием сохранения здоровья девушек в процессе обучения в вузе, особенно в неблагоприятной экологической среде.

#### Список литературы

1. Айзман Р.И. Здоровье населения России: медико-социальные и психолого-педагогические аспекты его формирования. – Новосибирск: СО РАМН, 1997. – 27 с.
2. Величковский Б.Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье. – М., 2005. – 31 с.
3. Завертаная Е.И. Психофизиологические особенности состояния организма школьников в выпускных классах общеобразовательных школ г. Тюмени: дис. ... канд. биол. наук. – Тюмень, 2002. – 124 с.
4. Литовченко О.Г. Особенности морфофункционального и психо-физиологического развития уроженцев Среднего Приобья в возрасте 7–20 лет: дис. ... д-ра биол. наук. – Челябинск, 2009. – 285 с.
5. Размахова С.Ю. Физиологические особенности адаптации студенток к обучению в вузе при различной организации двигательной среды: дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2004. – 167 с.
6. Сапова И.А. Неспецифические механизмы адаптации человека / И.А. Сапова, В.С. Новиков. – Л.: Медицина, 1984. – С. 145.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медицина, 1956.

#### References

1. Ayzman R.I. Health of the Russian population: medical social and psychological-pedagogical aspects of its formation. Novosibirsk: SB RAMS, 1997. 27 p.
2. Velichkovsky B.T. Social stress, work motivation and health. M., 2005. 31 p.
3. Zavertanaya E.I. The physiological characteristics of the state of the organism students in senior classes of secondary schools of Tyumen: dis. ...candidate of biological sciences. Tyumen, 2002. 124 p.
4. Litovchenko O.G. Features of morphofunctional and psycho-physiological development of the natives of the Middle Ob aged 7-20 years: dis. ... d. of biological sciences. Chelyabinsk, 2009. 285 p.
5. Razmakhova S.YU. Physiological peculiarities of adaptation of students to teaching in the University at different organization of motor environment: dis. ...candidate of biological sciences. Arkhangelsk, 2004. 167 p.
6. Sapova I.A. Non-specific mechanisms of human adaptation / I.A. Sapova, V.S. Novikov. L.: Medicine, 1984. pp.145.
7. Sele G. Essays on the adaptation syndrome. M.: Medicine, 1956.

#### Рецензенты:

Золотухин С.Н., д.б.н., профессор, декан факультета ветеринарной медицины Ульяновской ГСХА, г. Ульяновск;

Яковлев С.В., к.п.н., доцент, заведующий кафедрой физвоспитания Пермской ГСХА, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 30.03.2012

УДК 615.454.1:[615.322:582.776.2].074:543.422.3.06

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ГУСТЫХ ЭКСТРАКТОВ ЭВКАЛИПТА ПРУТОВИДНОГО И СОЛОДКИ ГОЛОЙ

**Крахмалев И.С., Губанова Л.Б., Хаджиева З.Д.**

*ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,  
Пятигорск, e-mail: nachricht2008@rambler.ru*

В статье приведены результаты исследований по разработке методик качественного и количественного определения глицирризиновой кислоты и фенолоальдегидов в лекарственной форме спрей для наружного применения. Подтверждена специфичность качественных реакций на глицирризиновую кислоту и фенолоальдегиды эвкалипта прутовидного при их совместном нахождении в лекарственной форме. Приведены данные о влиянии эмульгатора твин-80 на спектральные характеристики глицирризиновой кислоты и фенолоальдегидов. Предложена методика количественного определения суммы фенолоальдегидов густого экстракта эвкалипта прутовидного в лекарственной форме методом спектрофотометрии. Разработана методика количественного определения глицирризиновой кислоты методом спектрофотометрии в предложенной лекарственной форме.

**Ключевые слова:** глицирризиновая кислота, фенолоальдегиды, спрей

## DEVELOP QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS BASED SPRAY DENSE EXTRACT OF EUCALYPTUS VIMINALIS AND GLYCYRRHIZA GLABRA

**Krahmalev I.S., Gubanova L.B., Hadzhieva Z.D.**

*Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: nachricht2008@rambler.ru*

In article results of researches on working out of techniques of qualitative and quantitative definition glycyrrhizic acids and fenolaldegids in the medicinal form a spray for external application are resultued. Specificity of qualitative reactions on glycyrrhizic acid and fenolaldegids an eucalyptus viminalis is confirmed at their joint finding in the medicinal form. The data about influence of an emulsifier the twin-80 on spectral characteristics glycyrrhizic acids and fenolaldegids is cited. The technique of quantitative definition of the sum fenolaldegids a dense extract of an eucalyptus viminalis in the medicinal form by a method spectrophotometry is offered. The technique of quantitative definition glycyrrhizic acids by a method spectrophotometry in the offered medicinal form is developed.

**Keywords:** glycyrrhizic acid, fenolaldegids, spray

Анализ лекарственных средств, изготовленных на основе извлечений из лекарственного растительного сырья, сопряжен с рядом трудностей, связанных со сложностью химического состава входящих в него компонентов, а также наличием различных вспомогательных веществ, также осложняющих проведение качественного и количественного анализа. Поэтому при изготовлении препаратов на основе лекарственного растительного сырья особое место уделяется выбору оптимальных методик качественного и количественного анализа, позволяющих стандартизировать данные препараты, а также отслеживать их качество в процессе производства.

Разработанная лекарственная форма спрей для наружного применения на основе густых экстрактов эвкалипта прутовидного и солодки голой имеет следующий состав:

- Густого экстракта эвкалипта прутовидного – 2,0.
- Густого экстракта солодки голой – 2,0.
- Твин-80 – 3,0.
- Полиэтиленоксид с молекулярной массой 400 – 50,0.
- Воды очищенной до 100 мл.

**Качественный анализ.** Для идентификации глицирризиновой кислоты в препарате использовали качественную реакцию, описанную в ГФ XI издания. Для установления специфичности реакции готовили модельную смесь (без густого экстракта солодки). Навески испытуемого препарата, модельной смеси (около 1,0 мл), и глицирама (около 0,025 г) взбалтывали в течение 10 минут с 50 мл воды очищенной и фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». При добавлении к трем фильтрам серной кислоты наблюдали выпадение осадка, который растворялся при добавлении раствора аммиака в фильтрах испытуемого препарата и глицирама. В фильтрате модельной смеси реакция была отрицательной.

Следовательно, качественная реакция с серной кислотой является специфичной для подтверждения подлинности глицирризиновой кислоты в препарате и позволяет проводить идентификацию глицирризиновой кислоты в присутствии других компонентов лекарственной формы, вспомогательных веществ и густого экстракта эвкалипта.

Идентификацию фенолоальдегидов в препарате, по которым стандартизирован эвкалипта листьев экстракт густой [ФСП 42-8556-07], проводили с помощью качественной реакции с ванилиновым реактивом [ГФ XI]. В качестве растворителя использовали спирт этиловый 95%.

Для установления специфичности реакции готовили модельную смесь (без густого экстракта эвкалипта). Навески испытуемого препарата, модельной смеси (около 1,0 мл), и эвкалимина (около 0,05 г) растворяли в 10 мл спирта этилового 95%. При добавлении к полученным спиртовым растворам модельной смеси испытуемого препарата и эвкалимина ванилинового реактива (ГФ XI) наблюдали красно-коричневое окраши-

вание в растворах испытуемого препарата и густого экстракта. В модельной смеси реакция была отрицательной.

Следовательно, качественная реакция с ванилиновым реактивом является специфичной для подтверждения подлинности фенолоальдегидов в препарате и позволяет проводить их идентификацию в присутствии других компонентов лекарственной формы, вспомогательных веществ и густого экстракта солодки.

**Количественный анализ.** Для разработки методики количественного определения действующих веществ (глицирризиновой кислоты и фенолоальдегидов) нами был зарегистрирован спектр поглощения раствора препарата в ультрафиолетовой области спектра (рис. 1).

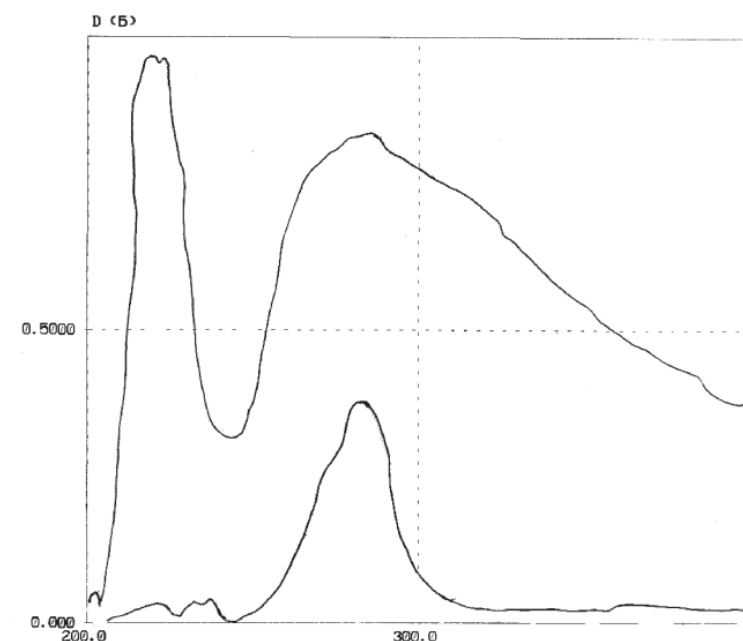


Рис. 1. УФ-спектр поглощения раствора препарата и раствора СО глициррама

Как следует из рисунка, спектр поглощения в ультрафиолетовой области имеет два максимума поглощения: при 220 нм и 278 нм. Предварительными исследованиями установлено, что максимум поглощения при 220 нм принадлежит твину-80, а максимум поглощения при 278 нм является суммарным для фенолоальдегидов и глицирризиновой кислоты вследствие солубилизирующей способности твина-80. Такое заключение позволило нам сделать проведение эксперимента, когда нами были зарегистрированы спектры поглощения растворов твина-80, твина-80 с густым экстрактом эвкалипта, твина-80 с густым экстрактом солодки в присутствии вспомогательных веществ. Установлено, что раствор твина-80 имеет максимум поглощения при 220 нм, раствор модельной смеси

с твином-80 и густым экстрактом солодки — при 220 и 278 нм, раствор модельной смеси с твином-80 и густым экстрактом эвкалипта — при 220 и 278 нм.

Однако известно, что количественное содержание фенолоальдегидов можно проводить по реакции с раствором железа(III) хлорида при 600 нм в пересчете на эвкалимин [ФСП 42-06016427-05 «Эвкалимин»].

В связи с этим нами был зарегистрирован спектр поглощения раствора препарата после реакции с раствором железа(III) хлорида в видимой области спектра (растворитель спирт этиловый 95% подкисленный) (рис. 2).

Как следует из рисунка, спектр поглощения имеет один максимум поглощения при 600 нм, который обеспечивают продукты реакции железа(III) хлорида с фенолоальдегидами.

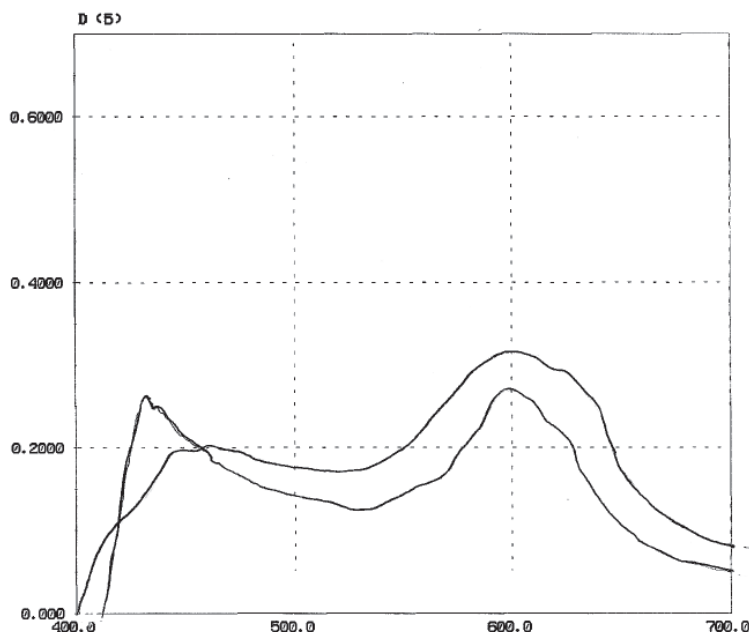


Рис. 2. Спектры поглощения растворов, содержащих продукты реакции препарата и раствора СО эвкалимина с железа(III) хлоридом

Параллельно были зарегистрированы спектры поглощения растворов продуктов реакции с железа(III) хлоридом твина-80 и твина-80 с густым экстрактом солодки в присутствии вспомогательных веществ. Растворы этих модельных смесей максимума поглощения при 600 нм не имеют.

Следовательно, определение количественного содержания фенолоальдегидов можно проводить по реакции с железа(III) хлоридом, используя значение оптической плотности при 600 нм.

Содержание суммы фенолоальдегидов можно использовать для расчета содержания кислоты глицирризиновой в препарате.

**Определение содержания фенолоальдегидов в препарате.** В состав 100 г препарата входит 2,0 г густого экстракта эвкалипта, содержание в нем фенолоальдегидов нормируется ФСП 42-8556-07 (не менее 40%). Следовательно, в разработанном нами препарате содержание фенолоальдегидов должно быть не менее 0,80 %.

**Методика.** Точную навеску препарата (около 5,0 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл подкисленного спирта этилового 95 %, доводили объем колбы до метки тем же растворителем, хорошо перемешивали (раствор 1). Затем в мерную колбу вместимостью 25 мл переносили 10 мл раствора 1, прибавляли 1 мл спиртового раствора железа(III) хлорида и доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем, перемешивали (раствор 2).

Оптическую плотность раствора 2 измеряли при длине волны 600 нм. В качестве раствора сравнения использовали подкисленный спиртовой раствор железа(III) хлорида.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО эвкалимина.

Содержание суммы фенолоальдегидов (%) в препарате в пересчете на эвкалимин вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_o \cdot V_{a_o} \cdot W_{x_1} \cdot W_{x_2} \cdot 100}{A_o \cdot a_x \cdot W_{o_1} \cdot W_{o_2} \cdot V_{a_x}},$$

где  $A_x$  и  $A_o$  – оптические плотности анализируемого раствора и раствора СО эвкалимина;  $a_o$  – масса эвкалимина, взятая для приготовления раствора СО, г;  $a_x$  – навеска препарата, взятая на анализ, г;  $W_{o_1}$  и  $W_{o_2}$ ,  $W_{x_1}$  и  $W_{x_2}$  – объемы мерных колб, использованных для приготовления раствора СО эвкалимина и испытуемого раствора, мл;  $V_{a_o}$  и  $V_{a_x}$  – объемы аликвот раствора СО эвкалимина и испытуемого раствора соответственно, мл;

**Приготовление раствора СО эвкалимина.** Около 0,05 г (точная навеска) СО эвкалимина [ФС 42-3606-98] помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл подкисленного спирта этилового 95 %, перемешивали. Объем раствора в колбе доводили до метки тем же растворителем. 10 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 1 мл раствора железа(III) хло-

рида спиртового, доводили объем раствора в колбе до метки спиртом этиловым 95 % подкисленным, перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

*Приготовление спирта этилового 95 % подкисленного.* 1 мл 1 % раствора кислоты хлористоводородной прибавляли к 100 мл спирта этилового 95 %, перемешивали.

Таблица 1

Результаты количественного определения суммы фенолоальдегидов в препарате ( $a_o = 0,0500$ ;  $A_o = 0,344$ )

| Навеска препарата, г | Значение оптической плотности ( $\lambda$ 600 нм) | Найдено фенолоальдегидов, % | Метрологические характеристики     |
|----------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 5,0020               | 0,284                                             | 0,826                       | $\bar{x} = 0,820$                  |
| 4,9876               | 0,276                                             | 0,802                       | $S_{\bar{x}} = 0,005373$           |
| 5,1260               | 0,281                                             | 0,817                       | $\Delta x = 0,01381$               |
| 5,1070               | 0,288                                             | 0,837                       | $x \pm \Delta x = 0,820 \pm 0,014$ |
| 4,9698               | 0,285                                             | 0,828                       | $\varepsilon = 1,71 \%$            |
| 4,9910               | 0,278                                             | 0,808                       |                                    |

Как следует из табл. 1, содержание фенолоальдегидов в препарате в пересчете на эвкалимин составило  $0,820 \pm 0,014 \%$ , а относительная погрешность определения – 1,71 %.

**Определение глицирризиновой кислоты в препарате.** В состав 100 г препарата входит 2 г густого экстракта солодки, содержание в нем глицирризиновой кислоты нормируется ГФ Х (не менее 14 %). Следовательно, в разработанной нами мази содержание глицирризиновой кислоты в пересчете на глицирам должно быть не менее 0,28 %.

Содержание суммы фенолоальдегидов, найденное выше, можно использовать для расчета содержания кислоты глицирризиновой в препарате.

В основе данных расчетов лежит закон аддитивности оптических плотностей. Поэтому из значения суммарного поглощения раствора препарата при 278 нм вычитали значение оптической плотности суммы фенолоальдегидов, полученное расчетным путем.

**Методика.** Точную навеску препарата (около 1,0 г) помещали в мерную колбу

вместимостью 100 мл, растворяли в 80 мл спирта этилового 95 %, доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем, хорошо перемешивали. Оптическую плотность раствора измеряли при длине волны 278 нм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95 %.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО глицирама.

*Приготовление раствора СО глицирама.* Точную навеску СО глицирама (около 0,025 г) растворяли в мерной колбе вместимостью 50 в 20 мл спирта этилового 50 % и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Аликвоту в количестве 2 мл помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и объем раствора в колбе доводил до метки водой очищенной. Оптическую плотность измеряли при длине волны 278 нм. Раствор сравнения – вода очищенная.

Содержание глицирризиновой кислоты (%) в пересчете на глицирам рассчитывали по формуле:

$$X_{\%} = \frac{(A_{\text{сумм.278}} - A_{\text{экр.рассч.278}}) \cdot a_o \cdot V_{a_o} \cdot W_x \cdot 100\%}{A_{o_{\text{глиц.278}}} \cdot W_{o_1} \cdot W_{o_2} \cdot a_x},$$

где  $A_{\text{сумм.278}}$ ,  $A_{\text{экр.рассч.278}}$ ,  $A_{o_{\text{глиц.278}}}$  – значение оптической плотности испытуемого раствора при 278 нм, расчетное значение оптической плотности для суммы фенолоальдегидов густого экстракта эвкалипта при 278 нм, и значение оптической плотности раствора СО глицирама при 278 нм соответственно;  $a_x$  и  $a_o$  – массы навесок препарата и СО глицирама соответственно, г;  $W_x$ ,  $W_{o_1}$  и  $W_{o_2}$  – объемы мерных колб, использованных для разведения испытуемого и стандартного растворов соответственно, мл;  $V_{a_o}$  – объем аликвоты при разбавлении раствора стандартного образца, мл.

$$A_{\text{экр.рассч.278}} = \frac{A_{o_{\text{экр.278}}} \cdot C_{\text{фенолоальд}_{600}} \cdot V_{a_x}}{C_{o_{\text{экр}}} \cdot W_{x_1} \cdot W_{x_2}},$$

где  $A_{\text{экр.рассч.278}}$  – расчетное значение оптической плотности для суммы фенолоальдегидов густого экстракта эвкалипта при 278 нм;  $A_{o_{\text{экр.рассч.278}}}$  – значение оптической плотности раствора СО эвкалимина при 278 нм;  $C_{\text{фенолоальд}_{600}}$  – содержание суммы фенолоальдегидов, найденное по реакции с железа(III) хлоридом при 600 нм, г/мл;  $C_{o_{\text{экр}}}$  – концентрация раствора СО эвкалимина, г/мл;  $V_{a_x}$ ,  $W_{x_1}$  и  $W_{x_2}$  – объемы мерных колб и аликвоты,

использованные для разведения испытуемого препарата, мл.

Результаты расчетов и определений приведены в табл. 2

Таблица 2

Результаты определения содержания глицирризиновой кислоты в препарате

$$(a_0 = 0,0250 \text{ г}; A_{0, \text{экв. расч. 278}} = 0,318; A_{0, \text{глиц. 278}} = 0,396)$$

| Навеска<br>препарата, г | Значение оптической<br>плотности |                                       | Найдено, %                   |                             | Метрологические<br>характеристики                                                                                                     |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | $\lambda$ 278 нм<br>(сумм.)      | $\lambda$ 278 нм,<br>расчетное (эвк.) | кислоты гли-<br>цирризиновой | суммы фено-<br>лоальдегидов |                                                                                                                                       |
| 1,0011                  | 0,804                            | 0,525                                 | 0,282                        | 0,826                       | $\bar{x} = 0,294$<br>$S_{\bar{x}} = 0,004389$<br>$\Delta x = 0,01128$<br>$x \pm \Delta x = 0,294 \pm 0,011$<br>$\varepsilon = 3,74\%$ |
| 1,0089                  | 0,803                            | 0,510                                 | 0,293                        | 0,802                       |                                                                                                                                       |
| 1,0256                  | 0,822                            | 0,520                                 | 0,297                        | 0,817                       |                                                                                                                                       |
| 0,9987                  | 0,841                            | 0,532                                 | 0,312                        | 0,837                       |                                                                                                                                       |
| 1,0004                  | 0,818                            | 0,527                                 | 0,294                        | 0,828                       |                                                                                                                                       |
| 1,0112                  | 0,798                            | 0,514                                 | 0,284                        | 0,808                       |                                                                                                                                       |

Как следует из табл. 2, содержание кислоты глицирризиновой в препарате в пересчете на глицирам составило  $0,294 \pm 0,011\%$ , а относительная погрешность определения –  $3,74\%$ .

#### Список литературы

1. Вопросы стандартизации препарата «Хлорофиллипта раствор в масле 2%» / И.Н. Зилфикаров [и др.] // Фармация. – 2007. – №3. – С. 7–9.
2. Зилфикаров И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфиромасличного сырья: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. – Пятигорск, 2008. – 290 с.
3. Зилфикаров И.Н. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L., сем. Myrtaceae) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 57–59.
4. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного научного конгресса. – М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ, 1994. – С. 203.
5. Хаджиева З.Д. Определение глицирризиновой кислоты в сырье и препаратах солодки голой методом ВЭЖХ // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, ТГМУ, 2006. – Вып. 10. – С. 108–109.
6. Хаджиева З.Д. Разработка методик качественного и количественного анализа фенолоальдегидов в мази хлорофиллипта / З.Д. Хаджиева, Л.Б. Губанова, Е.А. Теунова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 2 (Электронный журнал). Вопросы стандартизации препарата «Хлорофиллипта раствор в масле 2%» / И.Н. Зилфикаров [и др.] // Фармация. – 2007. – №3. – С. 7–9.
7. Зилфикаров, И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфиромасличного сырья: дис. д-ра фарм. наук: 15.00.02 / Зилфикаров Ифрат Назимович. – Пятигорск, 2008. – 290 с.
8. Зилфикаров, И.Н. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L., сем. Myrtaceae) / И.Н. Зилфикаров // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 57–59.
9. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного научного конгресса. – М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ, 1994. – С. 203.
10. Хаджиева З.Д. Определение глицирризиновой кислоты в сырье и препаратах солодки голой методом ВЭЖХ // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, ТГМУ, 2006. – Вып. 10. – С. 108–109.
11. Хаджиева З.Д. Разработка методик качественного и количественного анализа фенолоальдегидов в мази хлорофиллипта / З.Д. Хаджиева, Л.Б. Губанова, Е.А. Теунова // Современные

проблемы науки и образования. – 2011. – № 2 (Электронный журнал). <http://www.science-education.ru/96-4637>.

#### References

1. Voprosy standartizacii preparata «Khlорофиллипта раствор в масле 2%» / I.N. Zilfikarov [i dr.] // Farmacija. 2007. no. 3. pp. 7–9.
2. Zilfikarov, I.N. Novye podkhody v razrabotke i standartizacii fitopreparatov iz ehfirmaslichnogo syr'ja: dis. dokt. farmac. nauk: 15.00.02 / Zilfikarov Ifrat Nazimovich. – Pjatigorsk, 2008. 290 p.
3. Zilfikarov, I.N. Sovershenstvovanie standartizacii syr'ja i fitopreparatov ehkvalipta prutovidnogo (*Eucalyptus viminalis* L., sem. Myrtaceae) / I.N. Zilfikarov // Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmaceuticheskoj produkcii: sb. nauch. tr. Pjatigorsk, 2007. Vyp. 62. pp. 57–59.
4. Samylina, I.A. Problemy standartizacii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja i lekarstvennykh rastitel'nykh sredstv // Tradicionnaja medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: Materialy 1-go Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. – M.: Institut tradicionnykh metodov lechenija MZ RF idr., 1994. pp. 203.
5. Khadzheva, Z.D. Opredelenie glicirrizinovoj kisloty v syr'e i preparatakh solodki goloj metodom VEZhKh / Z.D. Khadzheva // Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Tula, TGMU, 2006. Vyp. 10. pp. 108–109.
6. Khadzheva, Z.D. Razrabotka metodik kachestvennogo i kolichestvennogo analiza fenoloal'degidov v mazi khlорофиллипта / Z.D. Khadzheva, L.B. Gubanova, E.A. Teunova // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2011. no. 2 (Elektronnyj zhurnal). Voprosy standartizacii preparata «Khlорофиллипта раствор в масле 2%» / I.N. Zilfikarov [i dr.] // Farmacija. 2007. no. 3. pp. 7–9.
7. Zilfikarov, I.N. Novye podkhody v razrabotke i standartizacii fitopreparatov iz ehfirmaslichnogo syr'ja: dis. dokt. farmac. nauk: 15.00.02 / Zilfikarov Ifrat Nazimovich. Pjatigorsk, 2008. 290 p.
8. Zilfikarov, I.N. Sovershenstvovanie standartizacii syr'ja i fitopreparatov ehkvalipta prutovidnogo (*Eucalyptus viminalis* L., sem. Myrtaceae) / I.N. Zilfikarov // Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmaceuticheskoj produkcii: sb. nauch. tr. Pjatigorsk, 2007. Vyp. 62. pp. 57–59.
9. Samylina, I.A. Problemy standartizacii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja i lekarstvennykh rastitel'nykh sredstv // Tradicionnaja medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: Materialy 1-go Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. M.: Institut tradicionnykh metodov lechenija MZ RF idr., 1994. pp. 203.
10. Khadzheva, Z.D. Opredelenie glicirrizinovoj kisloty v syr'e i preparatakh solodki goloj metodom VEZhKh / Z.D. Khadzheva // Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Tula, TGMU, 2006. Vyp. 10. pp. 108–109.
11. Khadzheva, Z.D. Razrabotka metodik kachestvennogo i kolichestvennogo analiza fenoloal'degidov v mazi khlорофиллипта / Z.D. Khadzheva, L.B. Gubanova, E.A. Teunova // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2011. no. 2 (Elektronnyj zhurnal). <http://www.science-education.ru/96-4637>.

#### Рецензент –

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ГОУ ВПО Северо-Кавказского ГТУ, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012

УДК 615. 4.012

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В.**

*ГБОУ ВПО «Пятигорская ГФА» Минздравсоцразвития России, Пятигорск,*

*e-mail: n\_niki7@mail.ru, doctorkav@list.ru*

Приводится обзор современных смазывающих вспомогательных веществ, способствующих повышению качества таблеток, решению проблемы уменьшения силы трения, оптимизации технологического процесса прессования и повышению износостойкости оборудования. Обозначены подходы к оценке эффективности действия и технологические приемы использования смазывающих вспомогательных веществ. Показана перспектива использования смазывающих веществ растительного происхождения. Обоснована необходимость комплексного изучения влияния различных факторов при выборе смазывающих в связи с вариативностью свойств таблетлируемых лекарственных веществ. Приведены сравнительные характеристики некоторых вспомогательных веществ. Актуализированы исследования по созданию новых и обоснованию выбора известных смазывающих вспомогательных веществ.

**Ключевые слова:** смазывающие вспомогательные вещества, таблетки, качество, давление, сила выталкивания, трение, пресс-инструмент

## TECHNOLOGICAL ASPECTS OF USE OF AUXILIARY SUBSTANCES IN MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS

**Khadzhieva Z.D., Kyznecov A.V., Birukova D.V.**

*Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: n\_niki7@mail.ru, doctorkav@list.ru*

Provides an overview of modern lubricating excipients to improve the quality of tablets to reduce the problem of the friction force, optimization of the compaction process and increase the wear resistance equipment. Designated approaches to evaluating the effectiveness of the technology and techniques for using lubricating excipients. Prospects for the use of lubricants plant. The necessity of a comprehensive study of the influence of different factors when choosing a lubricant due to different properties of drugs. Comparative characteristics of some excipients. Actualized research to develop new and justify the choice of lubricants known excipients.

**Keywords:** greasing auxiliary substances, tablets, force of pushing out, friction, the press tool

Вспомогательные вещества выполняют важнейшую роль в рецептурах и технологии готовых лекарственных препаратов независимо от вида лекарственной формы. При производстве таблеток они способствуют обеспечению однородности дозирования лекарственных веществ, механической прочности, распадаемости, растворимости, стабильности таблеток в процессе хранения, локализации места действия, скорости высвобождения действующих веществ, а также технологичности процесса таблетирования. Современные исследования по созданию новых и совершенствованию используемых технологий таблеток носят многоплановый характер. При этом проблема трения при таблетировании, его влияния на технологичность процесса, качество таблеток и пути его нивелирования с помощью вспомогательных веществ (ВВ), затрагивается только в фрагментарных исследованиях. Это актуализировало осмысление и систематизацию накопленных знаний относительно применения антифрикционных ВВ в производстве таблеток.

Контактирующими материалами процесса трения являются частицы прессуемой массы, таблетка, рабочая поверхность

питателя и пресс-инструмента, т.е. трение происходит при всех операциях таблетирования. При дозировании, силы сцепления, в том числе и трения скольжения, между частицами компонентов обычно превосходят гравитационные силы, что приводит к образованию устойчивых скоплений, препятствующих сыпучести материала, и, как следствие, нарушению однородности массы таблеток. При прессовании, кроме внутреннего, прогрессирует внешнее трение прессуемого материала с поверхностью канала матрицы. Часть давления прессования тратится на его преодоление, происходит перераспределение плотности таблеток по высоте. Потери усилия прессования на внешнее трение компенсируются увеличением давления и зависят от коэффициента трения в паре материал порошка – материал матрицы, размера поперечного сечения и качества обработки ее стенок, наличия смазки. Трение на операции выталкивания таблетки из матрицы зависит от дисперсности порошка, формы и состояния поверхности частиц, механических свойств материала, упругих свойств пресс-формы и давления прессования. Доказано их влияние на неоднородное, самопроизвольное

увеличение размеров таблетки при снятии с неё давления, однородность боковой поверхности, наличие сколов, микротрещин и механическую прочность таблеток. Особенно эта зависимость проявляется при высокоскоростном таблетировании материала с упругими свойствами. Кроме этого, компенсация трения увеличением давления обуславливает и повышение силовых условий работы пресс-инструмента, снижая его эксплуатационные характеристики и повышая возможность загрязнения таблеток продуктами износа [3, 4].

С целью уменьшения величины трения при прессовании используют различные технологические приемы, которые условно можно разделить на косвенные и прямые. К косвенным относятся приемы, направленные на снижение усилия прессования и устранение шероховатости поверхности частиц материала. Они предусматривают:

- оптимизацию прессуемости таблетлируемого материала путем добавления связывающих ВВ и обоснование оптимальной остаточной влажности прессуемого материала;
- сглаживание поверхности частиц (гранул) при добавлении глидантов, ВВ, улучшающих скольжение, или ПАВ, адсорбционные слои которых сглаживают микрорельеф частиц, уменьшая коэффициент трения между ними;
- применение наполнителей с низкой абразивностью.

К прямым приемам относится введение в состав рецептур антифрикционных ВВ, которые подразделяют на глиданты, смазывающие (лубриканты) и антиадгезивы. Однако четкого разделения функций этих ВВ нет, одно и то же вещество может ис-

пользоваться с разными целями. Так, широко используемый тальк, влияет как глидант и смазывающее. Действие талька основано на взаимном скольжении слоев, состоящих из частиц прочной гексагональной формы. Частицы силиката в слоях связаны ван-дер-ваальсовыми силами сцепления, поэтому связь в слоях значительно прочнее, чем между слоями. Эффективность антифрикционного действия талька повышается по мере увеличения дисперсности. Об этом можно судить по меньшей силе выталкивания, требующейся в случае применения, например, высокодисперсного талька. Крахмал, кроме свойств глиданта, позволяет решать и другие производственные задачи при таблетировании, выполняя функции антиадгезива, дезинтегранта и связующего ВВ (в виде раствора).

Последние годы повышается обоснование применения в качестве глиданта (и антиадгезива) аэросила, связанное с вариативностью лекарственных веществ (ЛВ) и соответственно их свойств. Путем химической модификации его гидрофильной поверхности получены и гидрофобные варианты, а механического воздействия на частицы – уплотненные и деструктурированные типы [9]. При этом все марки аэросила представляют собой белые мелкодисперсные аморфные порошки, состоящие из высокочистого кремния диоксида (не менее 99%). Его широкое применение основано на таких свойствах, как чрезвычайно маленькие размеры частиц, их однородность и сферическая форма, высокая степень чистоты [5]. Основой выбора марки аэросила для различных рецептур являются лиофильность и удельная поверхность (таблица).

Удельная поверхность некоторых марок аэросила

| Гидрофильные аэросилы | Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г | Гидрофобные аэросилы | Удельная поверхность, м <sup>2</sup> /г |
|-----------------------|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| Аэросил 90            | 90 ± 15                                 | Аэросил R 104        | 150 ± 25                                |
| Аэросил 130           | 130 ± 25                                | Аэросил R 106        | 250 ± 30                                |
| Аэросил 150           | 150 ± 15                                | Аэросил R 972        | 110 ± 20                                |
| Аэросил 200           | 200 ± 25                                | Аэросил R 974        | 170 ± 20                                |
| Аэросил 300           | 300 ± 30                                | Аэросил R 202        | 100 ± 20                                |
| Аэросил 380           | 380 ± 30                                | Аэросил R 805        | 150 ± 25                                |
| Аэросил ОХ 50         | 50 ± 15                                 | Аэросил R 812        | 260 ± 30                                |
| Аэросил МОХ 80        | 80 ± 20                                 | Аэросил R 812 S      | 220 ± 25                                |

Исследование влияния аэросила различных марок на снижение трения скольжения модельных ЛВ с различными свойствами позволило составить ряд предпочтительности – Аэросил R 972 (гидрофобный), 200W (уплотненный), 380 и 200 (гидрофильные).

При исследовании влияния количества Аэросила-200 и Аэросила-380 на снижение величины трения скольжения модельных порошкообразных ЛВ, нами подтверждены данные литературы, что эффективность применения аэросила тем выше, чем хуже

сыпучесть модельной смеси. Показано, что чрезмерно малое, так и большое количество не эффективно влияет на сыпучесть смеси. Малое количество ведет к неравномерному обволакиванию прочих частиц коллоидным кремния диоксидом. Это, в свою очередь, ведет к недостаточному ослаблению сил притяжения между частицами и к плохой сыпучести. Слишком большое количество аэросила ведет к почти полному обволакиванию частиц коллоидным кремния диоксидом. При этом существенно возрастают силы притяжения между отдельными частицами аэросила, что не способствует снижению трения скольжения. Показано, что обоснованное количество аэросила позволило улучшить сыпучесть модельных порошкообразных смесей от 8 до 13 %.

Согласно доступным данным литературы, исследования отечественных ученых по расширению ассортимента глидантов носят эпизодический характер. Одним из примеров этих немногочисленных работ является обоснование криопорошка, представляющего собой вещество природного происхождения, содержащего водоросли, и/или оболочки семян культурных растений, и/или глину.

Исследования смазывающих ВВ показывают, что универсальной смазки не существует. Их выбор зависит от свойств материала, метода производства таблеток, знаний и опыта разработчика. В качестве смазывающих веществ применяются жиры, жирные кислоты и их соли (кислота стеариновая, кальция и магния стеараты), тальк, углеводороды (вазелиновое масло) и некоторые ВМС (твин-80, ПЭГ-4000), количество которых регламентируется нормативными документами [8].

Полиэтиленгликоль 4000 и 6000, также известные как Carbowax 4000 и 6000, являются водорастворимыми смазочными материалами. Как правило, полиэтиленгликоль используют при влажном гранулировании в виде водных, спиртовых или водно-спиртовых растворов с различными связующими ВВ.

Минеральные масла очищенных нефтепродуктов являются эффективными смазывающими и антиадгезивами. Однако их применение ограничено, во-первых в связи с образующейся пятнистостью на поверхности таблеток после прессования и, во-вторых, с необходимостью прессования гранулята в течение 24 часов после приготовления, т.к. масло имеет тенденцию проникать в гранулы и терять эффективность смазывающего действия.

Основными представителями смазывающих ВВ остаются кислота стеариновая

и ее соли, последние применяют в порошкообразном и гранулированном состоянии. Гранула стеарата представляет собой агломерат тонких первичных частиц, которые благодаря действию сдвига, постепенно, слоями распределяются по стенке матрицы, в результате образуемая пленка обеспечивает смазывающий эффект достаточно долго. При изучении параметров влагосодержания, гигроскопичности и термической десорбции кальция стеарата и магния стеарата было установлено, что в отличие от кислоты стеариновой, они являются гигроскопичными соединениями и в условиях повышенной относительной влажности способны поглощать из воздуха влагу, находящуюся в соединениях в связанном и свободном состоянии. Данная влага испаряется в диапазоне температур 40–105 °С. В зависимости от фирм производителей изученные образцы ВВ различаются по содержанию влаги и сорбционной емкости, что делает важным изучение этих параметров. Эндотермические эффекты для кальция стеарата ( $T_{\max} = 125,7^{\circ}\text{C}$ ) и магния стеарата ( $T_{\max} = 113^{\circ}\text{C}$ ) вызваны плавлением кристаллической структуры соединений и переходом ее в аморфное состояние. Следует учитывать, что по форме и размерам эти ВВ, в зависимости от производителей, тоже отличаются [1].

При разработке рецептуры рекомендуется обращать внимание на совместимость ВВ с активными компонентами. Несмотря на то что, как правило, лубриканты вводятся в сухую смесь в количестве 1–3 %, в ряде случаев их металлосодержащие представители взаимодействуют с ЛВ. В качестве примера можно привести вещества, которые несовместимы с часто используемым магнием стеаратом: аспартам, ацетилсалициловая кислота, некоторые витамины, большинство алкалоидов. В таких рецептурах используют лубриканты растительного происхождения, например – Sterotex, порошкообразная смесь триглицеридов жирных кислот соевого или хлопкового масел и зарегистрированная под торговой маркой Abitec Corporation.

Фармацевтическим концерном MERCK KGaA выпускаются растворимые в воде стеараты растительного происхождения под торговой маркой Parateck® LUB: CST – кальция стеарат; MST – магния стеарат и STA – кислота стеариновая. Стабильные размер частиц и площадь поверхности стеаратов марки Parateck® LUB способствуют формированию устойчивой смазки, а их эффективные смазывающие свойства гарантируют последовательные результаты. В фармацевтических рецептурах в Европе,

США используется лубрикант французской компании Gattefosse Compritol® 888 АТО, (Glyceroli dibehenas), представляющий собой сложный эфир глицерина и остатков С22 жирных кислот. Compritol® 888 АТО характеризуется температурой плавления 69–74 °С и частицами, близкими к сферической форме с размерами  $30 \text{ мкм} < D_{50} < 40 \text{ мкм}$ . Благодаря сферической структуре частиц, которая в процессе щадящего смешивания практически не претерпевает физических изменений, Compritol® 888 АТО оказывает значительно меньшее влияние на прочность таблеток, скорость дезинтеграции и кинетику высвобождения ЛВ в отличие от магния и кальция стеарата [6].

Применение Compritol® 888 АТО и стеаратов марки Pariteck® LUB позволяет решать и проблему, возникающую при создании шипучих таблеток, которая присутствует при использовании липофильных лубрикантов – появление после дезинтеграции нерастворимых частичек в виде пенообразного тонкого слоя. Перспективно для шипучих рецептур применение и Натрий стеарил фумарата – Pruv® (белый кристаллический порошок, растворимость в воде при 25 °С – 0,005 г/100 мл; плотность (насыпная) – 0,2–0,35 г/мл; температура плавления –224–245 °С). В сравнении с классическим смазывающим ВВ – магния стеаратом, он обладает следующими преимуществами: более гидрофильный, относительно инертен, имеет высокую точку плавления; превосходящую прочность таблетки при эквивалентном давлении прессования; более низкое усилие выталкивания таблетки. По предварительным данным оптимальной концентрацией натрия стеарил фумарата считается 1–2 % от массы таблетки [7].

Обоснование применения смазывающих ВВ представляет собой комплексные исследования изучения влияния на процесс таблетирования и качество таблеток следующих факторов: пути введения, количество, растворимость, фракционный состав, совместимость, механическая прочность, дезинтеграция, доступность и др. [10].

Смазывающие ВВ могут наноситься на рабочие поверхности пресс-инструмента и путем внутреннего (на стадии увлажнения) или внешнего (на стадии опудривания) введения в таблетлируемую массу в количествах, регламентируемых НД. Особое значение имеют технологические приемы по введению смазывающих ВВ в рецептуры с легкоплавкими компонентами, например, бромкамфоры рацемической  $T_{пл}$ . Так, применение спиртового раствора кислоты

стеариновой на стадии увлажнения позволило с большей эффективностью покрывать каждую частицу таблетлируемого материала, создавая на поверхности слой смазывающего вещества. Кроме этого, раствор частично растворенных легкоплавкой бромкамфоры рацемической ( $T_{пл} = 50 \text{ °С}$ ) и кислоты стеариновой ( $T_{пл} = 108 \text{ °С}$ ) на стадии сушки гранулята создает на поверхности гранул более тугоплавкую смесь, препятствующую плавлению от разогрева при прессовании и налипанию таблеточной массы на пуансоны [2].

Одним из вариантов оптимизации выбора лубрикантов для шипучих таблеток является принцип главного компонентного анализа по критериям – сила выталкивания, механическая прочность и время дезинтеграции таблеток. Модель включает систематические вариации данных и описывает корреляцию между различными вариантами составов. Результаты отражаются графически, что облегчает их интерпретацию. Для количественной оценки эффективности смазывающего вещества предложен метод, основанный на определении силы выталкивания, выраженной как соотношение между усилием на нижнем пуансоне и временем извлечения таблетки (то есть по кривым выталкивания). Используемый подход позволяет сделать вывод об эффективности ВВ на основании изучения зависимости формы кривой выталкивания от содержания смазывающего вещества в таблетлируемой массе.

Отдельной проблемой, как следствие процесса глобализации фармации, является доступность смазывающих ВВ качества «для фармацевтического применения», а также подходов к нормированию их количества, которую мы рассмотрим в следующем сообщении.

### Выводы

Показана значимость смазывающих ВВ, как детерминанты нивелирования трения в таблетировании, а также их роль в создании таблеток с заданными свойствами, оптимизации технологичности процесса производства и эффективности использования оборудования. Однако аналитическое обобщение литературных данных показало, что в сравнении с другими функциональными группами, антифрикционным ВВ, особенно в отечественных исследованиях, пока уделяется недостаточное внимание. Это касается системных исследований, как по созданию новых, так и экспериментально – теоретическому обоснованию применения известных смазывающих ВВ.

## Список литературы

1. Быков В.А., Дубинская В.А. Исследование влагообмена стеариновой кислоты, кальция стеарата и магния стеарата // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №2. – С. 41–45.
2. Гаврилов А.С., Конева Л.А., Петров А.Ю. Оптимизация способа получения таблеток бромкамфоры рацемической // Хим. фарм. ж. – 2003. – Т. 37; № 9. – С. 52–54.
3. Емшанова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм): дис ... д-ра фарм. наук. – М., 2008. – 308 с.
4. Захаров С.М. Задачи компьютерной трибологии // Трение и износ. – 2002. – Т. 23, № 3. – С. 34–39.
5. Майзельс А. Использование коллоидного диоксида кремния Aerosil® в фармацевтической промышленности // Фармацевтические технологии и упаковка – 2008. – № 5. – С. 20–22.
6. Могилюк В. Лубриканты для твердых лекарственных форм: Compritol 888 ATO и Precirol ATO 5 // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – №6. – С. 60–63.
7. Стоянов Э., Воллмер Р. Изготовление шипучих таблеток Новости GMP «Промышленное обозрение // Фармацевтическая отрасль. – 2009. – №5. – С. 16–20.
8. Дилова В., Митева Ж., Арнаудова П. Влияние на смазочный агент вверху физико-механические и кинетические показатели на таблетках // Фармация (България). – 2006. – 53, №1. – С. 21–23.
9. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicondioxides as glidants for pharmaceutical excipients / S. Jonat, S. Hasenzahl, M. Drechsler, P. Albers, K.W. Wagner, P.C. Schmidt // Powder Technology. – 2004. – №1-2. – P. 31–43.
10. Laich T., Reher M., Kissel T., Voss G.M. Versuche zur Direkttablettierung pflanzlicher Trockenextrakte unter Verwendung eines inter-nen und eines externen Schmiersystems // Pharm. Ind. – 1995. – № 11. – С. 950–958.

## References

1. Bykov V.A., Dubinskaja V.A. Issledovanie vlagoobmena stearinovojj kisloty, kal'cija stearata i magnija stearata. Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal, 2010. no. 2. pp. 41–45.

2. Gavrilov A.S., Koneva L.A., Petrov A.Ju. Optimizacija sposoba poluchenija tabletok bromkamfory racemicheskoyj // Khim. farm. zh. 2003. T. 37; no. 9. pp. 52–54.

3. Emshanova S.V. Obespechenie kachestva otechestvennykh lekarstvennykh sredstv (optimizacija tekhnologii i sovershenstvovanie standartizacii tabletirovannykh lekarstvennykh form): dis ... doktora farm. nauk: M, 2008 308 p.

4. Zakharov S. M. Zadachi komp'yuternojj tribologii // Trenie i iznos. 2002, tom 23, no. 3. pp. 34–39.

5. Majjzel's A. Ispol'zovanie kolloidnogo dioksida krem-nija Aerosil® v farmacevicheskoyj promyshlennosti // Farmaceuticheskie tekhnologii i upakovka 2008. no. 5. pp. 2022.

6. Mogiljuk V. Lubrikanty dlja tverdykh lekarstvennykh form: Compritol 888 ATO i Precirol ATO 5 // Farmaceuticheskaja otrasl'. 2010. no. 6. pp. 60–63.

7. Stojanov Eh., Vollmer R.. Izgotovlenie shipuchikh tabletok Novosti GMP «Promyshlennoe obozrenie. Farmaceuticheskaja otrasl'» 2009. no. 5. pp. 16–20.

8. Dilova V., Miteva Zh., Arnaudova P. Vlijanie na smazvashhija agent v»erkhu fiziko-mekhanichnite i kinetichnite pokazateli na tabletkite. Farmacija (B)lgarija) 2006. 53, no. 1. pp. 21–23.

9. Jonat, S., Hasenzahl, S., Drechsler, M., AlbersP., Wagner, K. W., Schmidt, P. C. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicondioxides as glidants for pharmaceutical excipients. Powder Technology, 2004. no. 1–2 pp. 31–43.

10. Laich T., Reher I M., Kissel T., Voss G. M. Versuche zur Direkttablettierung pflanzlicher Trockenextrakte unter Verwendung eines inter-nen und eines externen Schmiersystems // Pharm. Ind. 1995, no. 11. pp. 950–958.

## Рецензент –

Молчанов Г.И., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ГОУ ВПО Северо-Кавказского ГТУ, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012

(<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                    | 12. Психологические науки       |
| 2. Биологические науки            | 13. Сельскохозяйственные науки  |
| 3. Ветеринарные науки             | 14. Социологические науки       |
| 4. Географические науки           | 15. Технические науки           |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки      |
| 6. Искусствоведение               | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки             | 18. Филологические науки        |
| 8. Культурология                  | 19. Философские науки           |
| 9. Медицинские науки              | 20. Химические науки            |
| 10. Педагогические науки          | 21. Экономические науки         |
| 11. Политические науки            | 22. Юридические науки           |

**При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.**

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
  - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
  - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
  - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

*Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.*

- 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   |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|------------|
| <b>А</b> | A        | <b>З</b> | Z        | <b>П</b> | P        | <b>Ч</b>    | CH         |
| <b>Б</b> | B        | <b>И</b> | I        | <b>Р</b> | R        | <b>Ш</b>    | SH         |
| <b>В</b> | V        | <b>Й</b> | Y        | <b>С</b> | S        | <b>Щ</b>    | SCH        |
| <b>Г</b> | G        | <b>К</b> | K        | <b>Т</b> | T        | <b>Ъ, Ъ</b> | опускается |
| <b>Д</b> | D        | <b>Л</b> | L        | <b>У</b> | U        | <b>Ы</b>    | Y          |
| <b>Е</b> | E        | <b>М</b> | M        | <b>Ф</b> | F        | <b>Э</b>    | E          |
| <b>Ё</b> | E        | <b>Н</b> | N        | <b>Х</b> | KH       | <b>Ю</b>    | YU         |
| <b>Ж</b> | ZH       | <b>О</b> | O        | <b>Ц</b> | TS       | <b>Я</b>    | YA         |

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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 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](mailto: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 одновременно 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 неправомерного 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**<sup>1</sup>Шварц Ю.Г., <sup>1</sup>Артанова Е.Л., <sup>1</sup>Салеева Е.В., <sup>1</sup>Соколов И.М.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава 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**<sup>1</sup>Shvarts Y.G., <sup>1</sup>Artanova E.L., <sup>1</sup>Saleeva E.V., <sup>1</sup>Sokolov I.M.

<sup>1</sup>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 приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»  
(Примеры оформления ссылок и приставных 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. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

*Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.*

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:*

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

*Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).*

**Авторефераты**

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

---

**Диссертации**

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

**Аналитические обзоры:**

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

**Патенты:**

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

**Материалы конференций**

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

**Интернет-документы:**

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

**Примеры оформления ссылок и приставных 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.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: [www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2](http://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 vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

#### **Ссылка на Интернет-ресурс:**

*APA Style* (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

*Pravila Tsitirovaniya Istochnikov* (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

---

**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:

Taganrofskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;  
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

### АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, изобилуют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

#### КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

## ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ

АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как

видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtdk73ae013ofk4g8nrv1>.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением  
ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

### ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, 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.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: [www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2](http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2).

#### **Материалы конференций:**

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, 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 vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

#### **Ссылка на Интернет-ресурс:**

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением  
ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

---

#### **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» или ООО «Оргметодотдел АЕ»\*

**\* Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

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 через «Личный портфель автора», по e-mail: [edition@rae.ru](mailto: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,<br>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. Николяямская, 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,<br>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,<br>корп. 2 |
| 17. | Центральная научная сельскохозяйственная библиотека                                                   | 107139, г. Москва, Орликов пер., 3,<br>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,<br>комн. 401.    |

## ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: [edition@rae.ru](mailto:edition@rae.ru).

**Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):**

Для физических лиц – 1150 рублей

Для юридических лиц – 1850 рублей

Для иностранных ученых – 1850 рублей

### ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

|                                                                                              |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Информация об оплате</b><br>способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма |  |
| <b>Сканкопия</b> платежного документа об оплате                                              |  |
| <b>ФИО получателя</b><br>полностью                                                           |  |
| <b>Адрес для высылки заказной корреспонденции</b><br>индекс обязательно                      |  |
| <b>ФИО полностью первого автора</b><br>запрашиваемой работы                                  |  |
| <b>Название публикации</b>                                                                   |  |
| <b>Название журнала, номер и год</b>                                                         |  |
| <b>Место работы</b>                                                                          |  |
| <b>Должность</b>                                                                             |  |
| <b>Ученая степень, звание</b>                                                                |  |
| <b>Телефон</b><br>указать код города                                                         |  |
| <b>E-mail</b>                                                                                |  |

Образец заполнения платежного поручения:

|                                                                                                        |       |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|
| <b>Получатель</b><br>ИНН 5836621480 КПП 583601001<br>ООО Издательский Дом «Академия<br>Естествознания» | Сч. № | 40702810500001022115 |
| <b>Банк получателя</b><br>Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк»<br>г. Москва                          | БИК   | 044552603            |
|                                                                                                        | Сч. № | 30101810400000000603 |

### НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 841-2-56-17-69.

По запросу (факс 841-2-56-17-69, E-mail: [stukova@rae.ru](mailto:stukova@rae.ru)) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

# ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



|                                                                                                                                |                                                                 |                                                                 |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Извещение                                                                                                                      | СБЕРБАНК РОССИИ <span style="float: right;">Форма № ПД-4</span> |                                                                 |                                              |
|                                                                                                                                | 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)                                          |                                                                 |                                              |
|                                                                                                                                | Кассир                                                          | Сумма платежа _____ руб. _____ коп.                             | Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп. |
| Итого _____ руб. _____ коп.                                                                                                    |                                                                 | «_____» _____ 201__ г.                                          |                                              |
| С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен |                                                                 |                                                                 |                                              |
| Подпись плательщика _____                                                                                                      |                                                                 |                                                                 |                                              |
| Квитанция                                                                                                                      |                                                                 | СБЕРБАНК РОССИИ <span style="float: right;">Форма № ПД-4</span> |                                              |
|                                                                                                                                |                                                                 | 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)                                          |                                                                 |                                              |
|                                                                                                                                | Кассир                                                          | Сумма платежа _____ руб. _____ коп.                             | Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп. |
| Итого _____ руб. _____ коп.                                                                                                    |                                                                 | «_____» _____ 201__ г.                                          |                                              |
| С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен |                                                                 |                                                                 |                                              |
| Подпись плательщика _____                                                                                                      |                                                                 |                                                                 |                                              |

