

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ № 10 2012
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

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.
д.б.н., профессор Юров Ю.Б.
д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.
к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.

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

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

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

Подписано в печать 21.11.2012

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Хлебушкин В.М.

Усл. печ. л. 27,5.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2012/10
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 Казимилова 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 Максимов В.Ю. (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)

Химические науки

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

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)

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

Геолого-минералогические науки

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

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

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

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
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)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 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

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*

Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*

Bichurin Mirza I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod,
Russian Federation)*

Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

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)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

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)

Chemical sciences

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Foreign members of an editorial board

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

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ТОЛЩИНОЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА, КОЭФФИЦИЕНТАМИ ДИФФУЗИИ МОЛЕКУЛ ВОДЫ И КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ <i>Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персаивили Д.Г., Деревнина Е.С., Шварц Ю.Г.</i>	223
ВНЕДРЕНИЕ КСЕНОБИОМАТЕРИАЛОВ В ГЕРНИОЛОГИЮ И УРОГИНЕКОЛОГИЮ <i>Баулина О.А., Баулин А.В., Вихрев Д.В., Федорова М.Г., Баулин В.А., Венедиктов А.А., Баулина Н.В.</i>	228
КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ МНЕНИЙ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ И ПЕДАГОГОВ О СОЗДАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ГРУПП ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ В ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ <i>Барфоломеева Т.В., Белан Э.Б., Деларю В.В., Гутов М.В.</i>	232
БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОСИНТЕЗА БЛОКИРУЕМЫМИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ СТЕРЖНЯМИ НЕОПОРНЫХ ОСКОЛЬЧАТЫХ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ <i>Верховод А.Ю., Баракат М.Ф.</i>	236
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ВЕРТИКАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ НА ОСНОВЕ РАНЖИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА <i>Елистратов К.И., Антонова А.А.</i>	244
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ <i>Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В.</i>	247
СЛУЧАЙ МИГРАЦИИ ПОКРЫТОГО ПИЩЕВОДНОГО СТЕНТА В ПОДВЗДОШНУЮ КИШКУ <i>Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Антонов В.В.</i>	250
АНАТОМИЯ И ТОПОГРАФИЯ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА <i>Лященко Д.Н.</i>	254
ПРИМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ <i>Майоров О.Н.</i>	258
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ ПЛАСТИНОЧНЫМИ И БЮГЕЛЬНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ПРИ ЧАСТИЧНОЙ АДЕНТИИ <i>Максюков С.Ю., Беликова Е.С., Иванов А.С., Борзилов А.В.</i>	262
ИНТРАКОРОНАРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КАК СПОСОБ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА <i>Мухамадияров Р.А., Веремеев А.В., Журавлева И.Ю.</i>	266
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СУСТАВНОГО ХРЯЩА В УСЛОВИЯХ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Новоцадов В.В., Гайфуллин Н.М., Фролов Д.М.</i>	271
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ЖЕНЩИН С УЗЛОВЫМ КОЛЛОИДНЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ И РАЗНОНОРМАЛЬНЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ <i>Нотова С.В., Мирошников С.В., Тимашева А.Б., Алиджанова И.Э.</i>	276

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВ НА ЭРИТРОПОЭЗ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА <i>Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карнеева Д.В.</i>	281
РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А.</i>	285
ИССЛЕДОВАНИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ <i>Погодаева Т.В., Лучанинова В.Н.</i>	290
ТЕХНОЛОГИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ IN SITU ГИБРИДИЗАЦИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА <i>Пушкин А.С., Рыжак Г.А., Парфёнов Ю.А.</i>	296
КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ <i>Рамкхелавон М.Б., Грехов Р.А., Александров А.В., Харченко С.А., Сулейманова Г.П., Черкесова Е.Г., Бондаренко Е.А., Тарасова Е.В., Зборовская И.А.</i>	300
ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 МКМ НА СТЕНКУ И ПЛОСКИЕ ПОЛИПЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ <i>Рубцов В.С., Чалык Ю.В., Маслякова Г.Н., Напиева А.М.</i>	305
ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОМЕЗА И МЕКСИКОРА НА ФОНЕ НПВП-ТЕРАПИИ <i>Семелева Е.В., Котляров А.А., Мосина Л.М., Зорькина А.В., Атмайкина О.В.</i>	310
СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ У БЕРЕМЕННЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ <i>Спиридонова Н.В., Калинин О.Б.</i>	315
ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЕТАНОМ <i>Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А.</i>	318
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛЬТА В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ <i>Стародубцева О.С.</i>	324
ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Стародубцева О.С., Хисматуллина И.Г., Оранская И.И.</i>	329
ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ФОРМ ТАЗА И ФОРМ КОРПУСА ТЕЛА ЖЕНЩИН (ПО МАТЕРИАЛАМ ВСЕХСВЯТСКОГО НЕКРОПОЛЯ Г. КРАСНОЯРСКА) <i>Стрелкович Н.Н., Хапилина Е.А., Рейс Т.М., Медведева Н.Н., Котиков А.Р.</i>	333
АНАЛИЗ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ <i>Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Сереброва В.Н., Бутко Ю.К., Ворожжищева А.Ю., Юрьев С.Ю., Девятьярова Л.А., Минайчева Л.И., Степанов В.А.</i>	337
СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ АЭРОЗОЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА, ДИСПЕРГИРОВАННОГО В ГИДРОФОБНОЙ И ВОДНОЙ ФАЗЕ <i>Фролов Д.М., Алексеенко А.Ю., Новочадов В.В.</i>	345

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ТН1 И ТН2-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ <i>Фролова Т.И., Елисеева Л.Н.</i>	349
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЗОВ <i>Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Морозов В.В., Новикова Я.В.</i>	353
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КОСТЯХ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЧЕРЕПА У КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТИОКСИДАНТА <i>Шарапов О.Ю., Ионцев В.И., Лемеценко А.В., Парфенов Ю.А.</i>	356
ПРОБЛЕМА ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТОВ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ <i>Шевченко О.Л., Антонова А.А.</i>	359
УРОВЕНЬ ТРЕФОИЛОВЫХ ПЕПТИДОВ (ТFF-1 И ТFF-2) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ <i>Шестопалов А.В., Трофименко О.В., Шестопалова М.А.</i>	363
ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ <i>Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д.</i>	367
ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ НА ФОНЕ ДИАБЕТА <i>Эргашев О.Н., Лагвилава Т.О., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В.</i>	371

Биологические науки

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЗОМАЛЬТУЛОЗЫ В УСЛОВИЯХ IN VIVO <i>Божко О.Ю., Шуваева Г.П., Корнеева О.С., Михайлова Н.А.</i>	376
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ НАРКОЗАВИСИМОСТИ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ <i>Колмакова Т.С., Григорян Н.А.</i>	380
МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ЭФФЕКТА БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ КРЫС <i>Павлов А.Н., Семякина-Глушковская О.В., Павлова О.Н., Бибикова О.А., Синдеев С.С.</i>	386
СОСУДИСТЫЕ И ХРОНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕССА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА <i>Семякина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бибикова О.А., Синдеева С.А., Семякин-Глушковский И.А., Зинченко Е.М., Кассима М.А., Аль-Фатле Ф., Фльхассани Л.С.</i>	389

Фармацевтические науки

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ СУХОГО И ЕГО СМЕСЕЙ С ЭНТЕРОСОРБЕНТАМИ <i>Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов И.В., Волобой Н.Л., Щербаков Ю.Н.</i>	393
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ КАК ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В.</i>	397
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ МАЛОЙ МОЩНОСТИ В ФАРМАЦИИ <i>Кузнецов Д.Б.</i>	400
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫБОРА РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКОВ ФИТОПРЕПАРАТОВ <i>Митрофанова И.Ю., Яницкая А.В., Бутенко Д.В.</i>	405

Научный обзор

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПОСТРАДАВШИХ ОТ ОБШИРНЫХ ОЖОГОВ <i>Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В.</i>	409
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	414

CONTENTS
Medical sciences

RELATIONSHIP BETWEEN SEVERITY OF CHF, DIFFUSION OF WATER MOLECULE AND THICKNESS OF WHITE MATTER OF THE BRAIN AND COGNITIVE FUNCTIONS <i>Akimova N.S., Martynovich T.V., Persashvili D.G., Derevnina E.S., Shvarts Y.G.</i>	223
INTRODUCTION OF THE XENOBIOMATERIALS IN HERNIOLOGY AND UROGINECOLOGY <i>Baulina O.A., Baulin A.V., Vihrev D.V., Fedorova M.G., Baulin V.A., Venediktov A.A., Baulina N.V.</i>	228
COMPARATIVE ANALYSIS OF PEDIATRICIANS' AND TEACHERS' OPINIONS ABOUT FORMATION OF SPECIALIZED GROUPS FOR CHILDREN SUFFERING FROM ALLERGIC PATHOLOGY IN PRE-SCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTIONS <i>Varfolomeeva T.V., Belan E.B., Delarju V.V., Gutov M.V.</i>	232
THE BIOMECHANICAL COMPLICATIONS REASONS ANALYSIS OF THE FRAGMENTAL TIBIA FRACTURES OSTEOSYNTHESIS BY INTELOCKING INTRAMEDULLARY NAILS <i>Verkhovod A.Y., Barakat M.F.</i>	236
IMPROVMENT OF DIAGNOSIS OF VERTICAL OCCLUSION ANOMALIES THROUGH RANKING OF RISK FACTORS <i>Elistratov K.I., Antonova A.A.</i>	244
PECULIARITIES OF GESTOSIS IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN <i>Kalinkina O.B., Spiridonova N.V.</i>	247
THE PHENOMENON OF MIGRATION OF THE ESOPHAGEAL FULLY COATED STENT IN THE ILEUM <i>Klimashevich A.V., Nikolski V.I., Bogonina O.V., Antonov V.V.</i>	250
ANATOMY AND TOPOGRAPHY OF THE PULMONARY TRUNK OF THE PERSON IN EARLY FETAL PERIOD OF THE ONTOGENESIS <i>Lyaschenko D.N.</i>	254
THE USE OF REGIONAL NERVE BLOCKADE IN OBSTETRICS <i>Mayorov O.N.</i>	258
CONDITION OF THE BASIC TEETH AND PROSTHETIC LAYING DOWN AFTER THE REPEATED PROSTHETIC REPAIR DEMOUNTABLE PROSTHESES <i>Maksyukov S.Y., Belikova E.S., Ivanov A.S., Borzilov A.V.</i>	262
INTRACORONARY INJECTION LIPOSOMAL PREPARATIONS IN CONDITIONS OF HYPOTHERMIC ISCHEMIA AS A METHOD INTRAOPERATIVE MYOCARDIAL PROTECTION <i>Mukhamidiarov R.A., Veremeev A.V., Zhuravleva I.Y.</i>	266
ARTICULAR CARTILAGE REMODELING DUE TO ENDOGENOUS INTOXICATION <i>Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Frolov D.M.</i>	271
COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ADAPTIVE RESPONSES IN WOMEN WITH EUTHYROID NODULAR COLLOID GOITER AND LOW-NORMAL OR UPPER-NORMAL THYROID STATUS <i>Notova S.V., Miroshnikov S.V., Timasheva A.B., Alidzhanova I.E.</i>	276

THE EFFECTS OF SULFUR-CONTAINING GASES ON ERYTHROPOIESIS AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS <i>Ovsyannikova O.A., Osipenko M.D., Karpeeva D.V.</i>	281
ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN IMPLEMENTATION OF PLATELET-CELL INTERACTIONS IN THE BLOOD IN CASE OF CHRONIC RENAL FAILURE <i>Osikov M.V., Grigoryev T.A., Fedosov A.A.</i>	285
STUDY OF THE HOMEOSTATIC FUNCTIONS KIDNEY FOR PREDICTION NEWBORNS NEPHROPATHIES <i>Pogodaeva T.V., Luchaninova V.N.</i>	290
TECHNOLOGY OF FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION IN EARLY DIAGNOSTICS OF RELAPSE OF A BLADDER CANCER AT OLD AND ELDERLY PERSONS <i>Pushkin A.S., Ryzhak G.A., Parfjonov J.A.</i>	296
CORRECTION OF PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS USING BIOFEEDBACK <i>Ramkkhelavon M.B., Grekhov R.A., Aleksandrov A.V., Kharchenko S.A., Suleymanova G.P., Cherkesova E.G., Bondarenko E.A., Tarasova E.V., Zborovskaya I.A.</i>	300
THE INFLUENCE OF HIGH-ENERGY LASER RADIATION 0,97 μm ON COLON WALL AND FLAT POLYPS <i>Rubtsov V.S., Chalyk Y.V., Maslyakova G.N., Napsheva A.M.</i>	305
THE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM PARAMETERS AT THE APPLICATION OF OMEPRAZOLE AND MEXICOR AGAINST THE BACKGROUND OF NESTEROID ANTI-INFLAMATION THERAPY <i>Semeleva E.A., Kotlyarov A.A., Mosina L.M., Zorkina A.V., Atmaykina O.V.</i>	310
STATE OF A PLACENTA DURING PREGNANCY AND PRETERM BIRTH IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN <i>Spiridonova N.V., Kalinkina O.B.</i>	315
THE IMPACT OF LOW INTENSIVE LASER RADIATION ON PERMEABILITY AND LIPID SPECTRUM OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN RATS INTOXICATED WITH DICHLOROETHANE <i>Srubilin D.V., Enikeyev D.A.</i>	317
ANALYSIS OF STROKE INCIDENCE OF THE USE OF INFORMATION TECHNOLOGIES <i>Starodubtseva O.S.</i>	324
ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES <i>Starodubtseva O.S., Khismatullina I.G., Oranskaya I.I.</i>	329
THE RELATIONSHIP OF PELVIS FORM AND FEMALE BODY CORPUS (ON THE POPULATION OF THE CITY OF KRASNOYARSK) <i>Strelkovich N.N., Hapilina E.A., Reis T.M., Medvedeva N.N., Kotikov A.R.</i>	333
ANALYSIS OF THE ROLE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN DEVELOPING SEVERE GESTATION COURSE <i>Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Serebrova V.N., Butko Y.K., Vorozhisheva A.Y., Yuriev S.Y., Devyatiarova L.A., Minaycheva L.I., Stepanov V.A.</i>	337
STRUCTURAL CHANGES IN THE LUNG BY AEROSOLIC LIPOPOLYSACCHARIDE, DISPERSED IN THE HYDROPHOBIC AND THE HYDROPHILIC PHASE <i>Frolov D.M., Alekseenko A.Y., Novochadov V.V.</i>	345

ON PATHOGENETIC VALUE OF CYTOKINES THAT FEATURE TH1 AND TH2 CELL IMMUNITY UNDER IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS <i>Frolova T.I., Yeliseeva L.N.</i>	349
MODERN METHODS OF LABORATORY DIAGNOSTICS IN PREVENTION OF RECURRENT THROMBOSIS <i>Tsvetovskajay G.A., Chikova E.D., Kokh N.V., Lifshits G.I., Morozov V.V., Novikova Y.V.</i>	353
QUANTITATIVE INDICES OF SOME TRACE ELEMENTS IN SKULL BONE VISCERAL RATS AT INTRODUCTION OF ANTIOXIDANTS <i>Sharapov O.Y., Iontsev V.I., Lemeschenko A.V., Parfjonov J.A.</i>	356
THE PROBLEM OF CHOICE OF THE TREATMENT METHOD PULPITISES OF TEMPORARY TEETH <i>Shevchenko O.L., Antonova A.A.</i>	359
LEVEL TREFOIL PEPTIDES (TFF-1 AND TFF-2) IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS <i>Shestopalov A.V., Trofimenko O.V., Shestopalova M.A.</i>	363
FEATURES PERINATAL OF DEFEAT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF PREMATURE INFANTS WITH PRE-NATAL VIRUS INFECTIONS <i>Shiraliyeva R.K., Gurbanova G.M., Raqimova N.D.</i>	367
ASSESSMENT OF SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTION OF IMMUNOMODULATORS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN THE DEVELOPMENT OF PURULENT-NECROTIC SKIN LESIONS ON THE BACKGROUND OF DIABETES <i>Ergashev O.N., Lagvilava T.O., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V.</i>	371

Biological sciences

STUDYING OF THE ISOMALTULOSE PREBIOTIC PROPERTIES IN VIVO CONDITIONS <i>Bozhko O.Y., Shuvaeva G.P., Korneeva O.S., Mikhaylova N.A.</i>	376
MODERN UNDERSTANDING OF EPIGENETIC MECHANISMS OF DRUG DEPENDENCE AND MENTAL DISORDERS, EMOTIONAL SPHERE <i>Kolmakova T.S., Grigoryan N.A.</i>	380
MULTIFRACTAL CHARACTERIZATION OF BLOCKADE OF NO-SYNTHESIS ON DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE IN RATS <i>Pavlov A.N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Pavlova O.N., Bibikova O.A., Sindeev S.S.</i>	386
THE VASCULAR AND CHRONOTROPIC EFFECTS OF STRESS IN RATS WITH DIFFERENT AGES <i>Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Anishchenko T.G., Bibikova O.A., Sindeev S.A., Semyachkin-Glushkovskij I.A., Zinchenko E.M., Kassim M.A., Ali-Fatle F., Flihassani L.S.</i>	389

Pharmaceutical sciences

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF CORN SILK DRY EXTRACT AND ITS MIXTURES WITH SORBENTS <i>Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Smirnov I.V., Voloboi N.L., Shcherbakov Y.N.</i>	393
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

THE EASE OF USE AS AN ECONOMIC FACTOR OF OPTIMIZATION OF THE RATIONAL USE OF MEDICINES <i>Kuznetsov A.A., Kabakova T.I., Kuznetsov A.V.</i>	397
PROSPECTS OF ELECTROMAGNETIC EHF-RADIATION LOW POWER IN PHARMACY <i>Kuznecov D.B.</i>	400
METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF CHOICE OF PLANTS AS PHYTOPREPARATIONS'SOURCES <i>Mitrofanova I.Y., Yanitskaya A.V., Butenko D.V.</i>	405
Scientific review	
PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF ACUTE EROSIIVE-ULCERATIVE LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN VICTIMS OF SEVERE BURNS <i>Ergashev O.N., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V.</i>	409
<i>RULES FOR AUTHORS</i>	414

УДК 616.12-008.46-036.12:611.018.834:612.014.461:616.89-008.45]-072(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ТОЛЩИНОЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА, КОЭФФИЦИЕНТАМИ ДИФфуЗИИ МОЛЕКУЛ ВОДЫ И КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ

Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г., Деревнина Е.С., Шварц Ю.Г.
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздравоуразвития России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru

Проводился анализ связи хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга. Были обследованы 57 больных с хронической сердечной недостаточностью I-IV ФК на фоне ишемической болезни сердца. Кроме общеклинического обследования выполнялись когнитивные тесты, эхокардиография, ЯМРТ головного мозга, определялась концентрация NT-proBNP. Было установлено, что при нарастании ХСН отмечается уменьшение толщины средних ножек мозжечка и изменение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга. Первоначально выявляется увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга, при дальнейшем же прогрессировании ХСН отмечается последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе. Очевидно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и, вследствие этого, постепенную атрофию белого вещества головного мозга, что вносит свой вклад в формирование когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, белое вещество головного мозга

RELATIONSHIP BETWEEN SEVERITY OF CHF, DIFFUSION OF WATER MOLECULE AND THICKNESS OF WHITE MATTER OF THE BRAIN AND COGNITIVE FUNCTIONS

Akimova N.S., Martynovich T.V., Persashvili D.G., Derevnina E.S., Shvarts Y.G.
State budget educational institution of high professional education «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Ministry of health care and social development of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru

We have done the analysis of the relation of chronic heart failure of ischemic etiology with cognitive impairments and changes in the white matter of the brain. There were 57 patients with chronic heart failure of the I-IV FC on the background of coronary heart disease. In addition to common clinical examinations, cognitive tests, echocardiography, MRI of the brain, definition of the concentration of NT-proBNP were performed. It was established that during the increase of CHF marked decrease in the thickness of the medium-sized legs of the cerebellum and the changes of the coefficients of diffusion of water molecules in the white matter of the brain. Originally revealed the increase in the diffusion of water molecules in the white matter of the brain, in the future as the progression of CHF notes the decrease of the coefficients of diffusion of water molecules in the white matter. Obviously, CHF is an independent cause of micromorphological brain damage. Later, the progressive atrophy of the white matter of the brain, as a consequence of this micromorphological damage, develops. These cerebral changes is one of causes of cognitive disfunction.

Keywords: chronic heart failure, cognitive disfunction, white matter of the brain

Несвоевременная диагностика начальных стадий когнитивного расстройства и, соответственно, отсутствие адекватной терапии приводят к его дальнейшему прогрессированию (снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов) и постепенному развитию деменции. Особое внимание в этом отношении должно быть уделено больным с кардиальной патологией [6, 8, 9, 11, 14].

Ранее нами проводилось исследование связей когнитивных нарушений, тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием серого вещества головного мозга у пациентов с ХСН ишемического генеза и без какой-либо сопутствующей патологии, способной самостоятельно влиять на развитие когнитивного дефицита. Было установлено, что с увеличением клиниче-

ской тяжести и ухудшением инструментально-лабораторных характеристик ХСН отмечается ухудшение показателей когнитивных функций головного мозга, а также уменьшение толщины коры и нарастание коэффициентов диффузии (КД) молекул воды в сером веществе [1]. Довольно логично предположить связь между нарушением когнитивных функций и изменением состояния белого вещества головного мозга у подобных больных, ведь процессы, в которых задействовано белое вещество, а именно механизм и скорость передачи нервных импульсов, являются немаловажными в исполнении когнитивных функций [2]

Цель исследования: изучение связи хронической сердечной недостаточности с когнитивными нарушениями и изменениями белого вещества головного мозга.

Материалы и методы исследования

Критерием включения в исследование являлась хроническая сердечная недостаточность I-IV функционального класса (ФК) на фоне ишемической болезни сердца.

В исследование не включались больные, у которых отмечались острые 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 ультразвукового исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE), а также пациенты в возрасте старше 65 лет. Кроме того, в исследование не включались больные с противопоказаниями к ЯМРТ.

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен необходимостью максимально исключить все возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, т.к. АГ, как и ИБС, – одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения по возрасту, соответствующему нашей исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС – 70% [6].

В результате в группу исследуемых включено 57 больных с ХСН в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст составил 54,5 года), из них мужчин – 31, женщин – 26, в т.ч. больных с АГ – 53.

Группу сравнения составили 20 пациентов – 8 женщин и 12 мужчин не старше 65 лет (средний возраст 52,5 года), без ИБС и ХСН, и по всем остальным характеристикам соответствующие критериям включения и исключения пациентов основной группы. Все пациенты контрольной группы имели артериальную гипертензию, по поводу которой получали базисную гипотензивную терапию и АПФ, бетаблокаторами, часть пациентов получала малые дозы диуретиков. Таким образом, контрольная группа по основным характеристикам была максимально приближена к группе исследуемых и фактически отличалась от нее только отсутствием ишемической болезни сердца и ХСН, что позволяет уточнить независимость связи ХСН ишемического генеза с микро- и макроморфологическими изменениями головного мозга и нарушением когнитивных функций у пациентов основной группы.

Данные анамнеза и клинического осмотра занесены в формализованную историю болезни. Кроме общеклинического обследования проводились электрокардиография, стандартная эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ЯМРТ головного мозга и определение концентрации NT-pro-BNP в венозной крови пациентов. Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате VIVID 3 PRO. Фракция выброса левого желудочка определялась по Симпсону.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1. Соответственно стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ определялась толщина белого вещества средних ножек мозжечка, кроме того, дополнительно проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе затылочного, лобного, теменного и височного отделов головного мозга.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального субтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью и хорошей валидностью [6].

При помощи непараметрического корреляционного анализа (коэффициент Kendall) изучались взаимосвязи коэффициентов диффузии между собой, а также с такими характеристиками, как возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, число перенесенных инфарктов миокарда, стандартные параметры эхокардиограммы, функциональный класс ХСН, уровень NT-pro-BNP. Использовалась программа STATISTICA-7 [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные средние величины показателей, характеризующих ХСН у пациентов основной группы, соответствуют литературным данным [11, 12]. Так, среднее значение фракции выброса ЛЖ составило 46%, средний конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 5,5 см, конечно-систолический размер левого предсердия (КСП ЛП) – 4,1 см, средний уровень NT-proBNP – 531,5 pg/ml. Полученные характеристики корректурной пробы Бурдона (в частности, медиана показателя концентрации внимания составила 0,88) соответствовали оценке выполнения пробы – «хорошо». Что касается результатов субтестов Векслера, их медианы результатов были чуть ниже общего среднего уровня (например, средний результат субтеста Векслера 5 составил 10,39, при считающемся нормальным среднем уровне от 12 до 14) [6].

Существенной взаимосвязи между результатами когнитивных тестов и возрастом, полом, длительностью АГ, наличием перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, включенных в исследование, установлено не было, что, очевидно, было обусловлено особенностями отбора больных: возраст не старше 65 лет, а также исключение пациентов с заболеваниями и состояниями, способными быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга.

В предыдущем исследовании нами были установлены статистически достоверные корреляции между ухудшением показателей когнитивных тестов и тяжестью ХСН [1]. В определенной мере эти результаты подтверждали предположение о самостоятельном влиянии ХСН на когнитивные функции.

При анализе взаимосвязей показателей, характеризующих ХСН, с параметрами белого вещества головного мозга был выявлен ряд статистически достоверных связей средней силы. Были установлены: отри-

пательная связь толщины средних ножек мозжечка с функциональным классом ХСН ($R = -0,48$) и положительная – между толщиной средних ножек мозжечка и фракцией выброса ($R = 0,46$). Значимыми представляются и достоверные положительные связи между ФК ХСН и коэффициентами диффузии молекул воды в белом веществе височных долей ($R = 0,44$), лобных ($R = 0,5$), теменных ($R = 0,47$) и затылочных ($R = 0,44$) и отрицательная связь между коэффициен-

том диффузии молекул воды в лобной доле и фракцией изгнания левого желудочка ($R = -0,44$).

Таким образом, прогрессирование тяжести ХСН, в частности, снижение фракции выброса левого желудочка и нарастание функционального класса, коррелирует с уменьшением толщины средних ножек мозжечка (рис. 1) и изменением величин коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (рис. 2).

Толщина средних ножек мозжечка у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы, $p < 0,05$

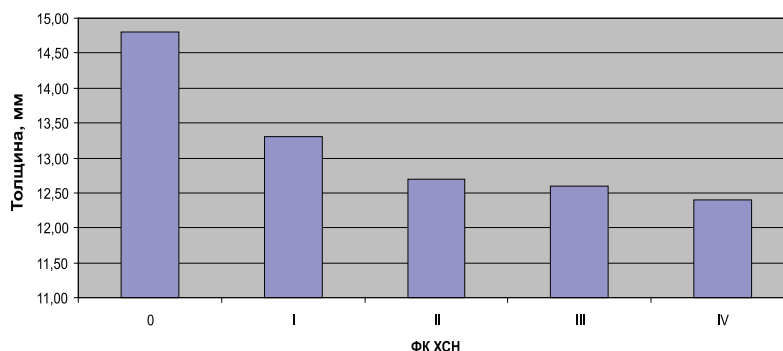


Рис. 1. Толщина средних ножек мозжечка у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы

Коэффициент диффузии белого вещества головного мозга у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы, $p < 0,05$

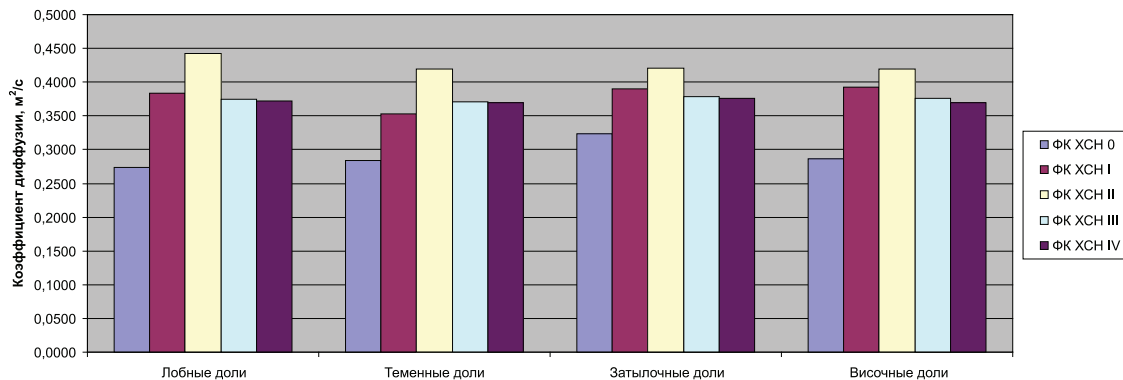


Рис. 2. Коэффициент диффузии белого вещества головного мозга у пациентов с I-IV ФК ХСН и у пациентов контрольной группы

Очевидно, полученные связи следует расценить как негативные макро- и микроморфологические изменения белого вещества головного мозга, в формировании которых непосредственно участвует ХСН, поскольку у данного контингента скорость диффузии в белом веществе обратно коррелирует с толщиной серого вещества головного мозга и толщиной ножек мозжечка, т.е. прямо связана с признаками атрофии мозга (таблица).

Выявленные взаимосвязи коэффициентов диффузии с показателями тяжести ХСН носят нелинейный характер. При прогрес-

сировании тяжести ХСН, в частности, при нарастании ФК, первоначально отмечается увеличение диффузии молекул воды в белом веществе, но при дальнейшем утяжелении ФК коэффициенты диффузии вновь снижаются, не достигая, однако, показателей контрольной группы (см. рис. 1). Учитывая снижение толщины средних ножек мозжечка, ассоциированное с нарастанием тяжести ХСН, можно предположить наличие некоторой атрофии белого вещества под действием ХСН, и, возможно, эта атрофия, связанная с уменьшением числа нерв-

ных волокон и увеличением межволоконных пространств, приводит к облегчению диффузии молекул воды в этих пространствах и увеличению скорости молекул. Кроме того, как упоминается в литературе, одним из универсальных факторов, способствующих развитию патологии белого вещества при различных формах церебральной микроангиопатии, развивающейся, в том числе, и под действием гипоперфузии, является нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что сопровождается экстравазацией компонентов плазмы как непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также активацией микроглии [5, 10]. В литературе имеются

данные о том, что, в отличие от внутриклеточного отека (например, в остром периоде ишемического мозгового инсульта или при механической травме головного мозга), при котором отмечается снижение коэффициентов диффузии молекул воды в зоне поражения, при вазогенном, внеклеточном, отеке, напротив, выявляется их повышение [4, 13], и, таким образом, одной из причин увеличения коэффициентов диффузии белого вещества у больных с ХСН может быть развитие периваскулярного вазогенного отека, возможно, связанного с нарушением внутрикраниального венозного оттока, наблюдающемся при правожелудочковой недостаточности, и прогрессирующей при развитии ХСН гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящими, в том числе, к увеличению проницаемости сосудистой стенки [5, 10, 12, 13].

Взаимосвязь коэффициентов диффузии молекул воды белого вещества головного мозга с коэффициентами диффузии молекул воды и толщиной коры

	КД БВ лобной доли	КД БВ теменной доли	КД БВ затылочной доли	КД БВ височной доли
Толщина средних ножек мозжечка	-0,43	-0,38	-0,36	-0,32
Толщина СВ лобной доли	-0,28	-0,29	-0,29	-0,25
Толщина СВ Теменной доли	-0,16	-0,21	-0,30	-0,15
Толщина СВ Затылочной доли	-0,40	-0,33	-0,46	-0,35
Толщина СВ Височной доли	-0,27	-0,26	-0,28	-0,21
КД СВ Лобной доли	0,64	0,68	0,71	0,72
КД СВ Теменной доли	0,74	0,79	0,83	0,82
КД СВ Затылочной доли	0,82	0,77	0,87	0,84
КД СВ Височной доли	0,75	0,80	0,84	0,77
КД СВ Базальных ядер	0,72	0,81	0,84	0,78

Последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при дальнейшем прогрессировании ХСН и увеличении ФК, возможно, объясняется, в том числе, и тем, что скорость диффузии молекул воды непосредственно зависит от степени миелинизации нервных волокон, составляющих белое вещество [12], и, таким образом, установленное нами снижение коэффициентов диффузии может быть связано именно с нарушением процессов или скорости миелинизации и ремиелинизации нервных волокон. Нельзя исключить что процесс демиелинизации начинается только при далеко зашедшей стадии ХСН, для которой свойственны дистрофические процессы в тканях. Очевидно, для уточнения результатов данной работы необходимо проведение более масштабных, в том числе и морфологических исследований.

Параметры белого вещества головного мозга были достоверно связаны и с результатами когнитивных тестов. Отмечено снижение скорости выполнения корректурной пробы Бурдона при увеличении коэффициента диффузии белого вещества теменной доли ($R = -0,4$) и ухудшение результатов субтестов Векслера 5 и 7 при уменьшении толщины средних ножек мозжечка ($R = 0,42$ и $R = 0,41$ соответственно).

Немаловажным представляются связи толщины средних ножек мозжечка с результатами когнитивных функций. Ведь именно эта структура головного мозга преимущественно образована нервными путями, несущими информацию от коры больших полушарий к мозжечку и контролирующими его деятельность вне нашего сознания [2]. Не вызывает сомнений, что выполнение используемых в нашем исследовании когнитивных тестов было бы сильно затруднено

при грубых нарушениях координации движений или пространственной ориентации пациентов, но, возможно, и их незначительное ухудшение, обусловленное некоторым изменением передачи информации к мозжечку при уменьшении толщины его средних ножек, также участвуют в ухудшении когнитивного дефицита.

Заключение

При нарастании ХСН отмечается уменьшение толщины средних ножек мозжечка и изменение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга. Первоначально выявляется увеличение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга (что может косвенно отражать уменьшение количества нервных волокон, увеличение межволоконных пространств белого вещества, а также развитие вазогенного отека белого вещества в результате гипоперфузии, затруднения интракраниального венозного оттока, гиперактивации системы РААС), при дальнейшем же прогрессировании ХСН отмечается последующее снижение коэффициентов диффузии молекул воды в белом веществе, возможно, связанное с нарушением процессов миелинизации, и, вероятно, имеющаяся у пациентов ХСН вызывает микроморфологические повреждения головного мозга и, вследствие этого, постепенную атрофию белого вещества головного мозга, что вносит свой вклад в формирование когнитивных нарушений.

Список литературы

1. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца / Н.С. Акимова, В.В. Зуев, Т.В. Мартынович, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11. – С. 467–471.
2. Дуглас Филдз. Вещественность белого вещества // *В мире науки*. – 2008. – №6. – С. 38–45.
3. Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.
4. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
5. Левин О.С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты // *Трудный пациент*. – 2011. – № 12. – С. 134–136.
6. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 26 с.
7. Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos Kenneth Dickstein et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. // *European heart journal*. – 2008. – № 29. – P. 2388–2442.
8. Almeida OP. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. / Almeida OP, Flicker L // *Intern Med J*. – 2001. – №31(5). – P. 290–2955.
9. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship // *Neurology*. – 2006. – №6. – P. 99–101.
10. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiology of Aging*. – 2009. – №30. – P. 337–352.

11. George A Heckman, Christopher J Patterson, Catherine Demers et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. // *Clinical interventions in aging*. – 2007. – №2. – P. 209–218.
12. Jennifer Ault, DO, DPT; Chief Editor: B Mark Keegan, MD, FRCPC. Marchiafava-Bignami Disease. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1146086-overview>.
13. Leonardo Rangel-Castilla, MD; Chief Editor: Allen R Wyle. Closed head trauma. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-overview#a0101>.
14. Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. // *Journal of applied physiology*. – 2003. – №2. – P. 677–684.

References

1. Akimova N.S. Vzaimosvjaz' tjazhesti hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sostojaniem central'noj nervnoj sistemy pri ishemicheskoj bolezni serdca / Akimova N.S., Zuev V.V., Martynovich T.V., Sokolov I.M., Shvarc Ju.G. *Fundamental'nye issledovanija*. 2011. no. 11. pp. 467–471.
2. Douglas Fildz. Vevestvennost' belogo vevestva. V mire nauki. 2008. no. 6. pp. 38–45.
3. Karimov R.N., Shvarc Ju.G. Statistika dlja vrachej, biologov i ne tol'ko... Chast' 2. Kak izuchat' svyazi. Izdatel'stvo Saratovskogo medicinskogo universiteta, 2009. 188 p.
4. Krotenkova M.V. Diagnostika ostrogo insul'ta: nejrovizualizacionnye algoritmy.: Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva 2011g. 45 p.
5. Levin O.S. Patologija belogo vevestva pri discirkuljatornoj jencefalopatii: diagnosticheskie i terapevicheskie aspekty. Trudnyj pacient. 2011. no. 12. pp. 134–136.
6. Starchina Ju.A. Rannjaja diagnostika i lechenie kognitivnyh rasstrojstv pri arterial'noj gipertonii.: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva 2006g. 26 p.
7. Alain Cohen-Solal, Gerasimos Filippatos Kenneth Dickstein et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European heart journal*. 2008;29:2388–2442.
8. Almeida OP. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning / Almeida OP, Flicker L // *Intern Med J*. 2001. no. 31(5). pp. 290–2955.
9. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship // *Neurology*. 2006 no. 6. pp. 99–101.
10. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. / Farrall A.J., Wardlaw J.M. // *Neurobiology of Aging*. 2009. no. 30. pp. 337–352.
11. George A Heckman, Christopher J Patterson, Catherine Demers et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. // *Clinical interventions in aging*. 2007. no. 2. pp. 209–218.
12. Jennifer Ault, DO, DPT; Chief Editor: B Mark Keegan, MD, FRCPC. Marchiafava-Bignami Disease. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1146086-overview>.
13. Leonardo Rangel-Castilla, MD; Chief Editor: Allen R Wyle. Closed head trauma. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-overview#a0101>.
14. Mary A. Woo, Paul M. Macey, Gregg C. Fonarow et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. // *Journal of applied physiology*. 2003. no. 2. pp. 677–684.

Рецензенты:

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

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 01.11.2012.

УДК 617-089.844

ВНЕДРЕНИЕ КСЕНОБИОМАТЕРИАЛОВ В ГЕРНИОЛОГИЮ И УРОГИНЕКОЛОГИЮ

¹Баулина О.А., ²Баулин А.В., ²Вихрев Д.В., ²Федорова М.Г., ¹Баулин В.А.,
³Венедиктов А.А., ²Баулина Н.В.

¹ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, Пенза, e-mail: giuv@sura.ru;

²ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: cniit@pnzgu.ru;

³ООО «КАРДИОПЛАНТ», Пенза, e-mail: venediktovpenza@gmail.com

Авторы изучили возможность применения децеллюлированной ксеноперикардиальной пластины производства ООО «Кардиоплант» (г. Пенза) для пластики грыж живота и реконструктивных операций в урогинекологии. Проводились экспериментальные исследования на крысах линии «Вистар» и кроликах породы «Шиншилла». В эксперименте на крысах установлено, что ксеноперикард обладает хорошей биоинтеграцией, не вызывает реакции отторжения и гнойных осложнений в течение 12 месяцев наблюдения. В эксперименте на кроликах обнаружено, что под воздействием мочи полностью перестраивается коллагеновая структура перикарда и появляется эпителизация со стороны слизистой оболочки. В клинике ксеноперикардиальная пластика передней брюшной стенки выполнена нами у 34 больных. В течение 24 месяцев наблюдения протез-ассоциированных осложнений и рецидивов не выявлено. Начаты реконструктивные урогинекологические операции.

Ключевые слова: ксеноперикардиальная пластина, герниопластика, урогинекология

INTRODUCTION OF THE XENOBIOATHERIALS IN HERNIOLOGY AND UROGINECOLOGY

¹Baulina O.A., ²Baulin A.V., ²Vihrev D.V., ²Fedorova M.G., ¹Baulin V.A.,
³Venediktov A.A., ²Baulina N.V.

¹Penza state postgraduate medical institute, Penza, e-mail: giuv@sura.ru;

²Penza state university, Penza, e-mail: cniit@pnzgu.ru;

³«Kardioplast» Ltd., Penza, e-mail: venediktovpenza@gmail.com

Authors studied the opportunity of using the decellulated xenopericardial plate produced by Kardioplast Ltd. (Penza) for the abdomen hernia plastics and reconstructive urogynecological surgery. The experimental study was performed on «Vistar» rats and «Shinshilla» rabbits. In the experiment on the rats it was found that xenopericard has good biointegrative properties, does not start abruption and purulent complications during 12 months of observation. In the experiment on the rabbits it was found, that under urinary influence the collagen structure of the pericard fully transforms and the epithelization from the mucous side occurs. In clinic xenopericardial plastic was performed in 34 patients. During the 24 months of observation prosthesis-associated complications and relapses were not met. The reconstructive urogynecological operations started.

Keywords: xenopericardial plate, hernioplasty, urogynecology

Основная черта нового тысячелетия – возрастающий интерес к увеличению качества и продолжительности человеческой жизни. Достижение подобной цели предполагает, в частности, создание материалов для искусственных органов и тканей. За последние 30 лет использовано более 40 различных материалов для лечения, восстановления и замены более 40 различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань [1].

На сегодняшний день тканезамещающие биосовместимые материалы нашли применение в абдоминальной хирургии, травматологии и ортопедии, детской хирургии, урологии, гинекологии, офтальмологии, стоматологии [3]. В практическом здравоохранении наиболее часто используются синтетические биоматериалы. Это обусловлено, прежде всего, широкими возможностями выбора, так как производителями

предложено более 50 различных вариантов эндопротезов, изготовленных на основе полипропилена и полиэстера [5, 9]. Материалы ксеногенного происхождения используются редко ввиду малых объемов производств, локализованных в ряде научных центров. В РФ ксеноматериалы применяются в детской хирургии, офтальмологии [8].

Современная урогинекология, равно как и восстановительная хирургия, достигла значительных успехов, однако многие вопросы остаются открытыми. В настоящее время среди специалистов хирургического профиля, занимающихся проблемами реконструктивной хирургии в рамках целого ряда направлений, отсутствует единое мнение по определению показаний к имплантации, выбору материала и способу имплантации [13, 14, 16]. Широкое распространение эндопротезов синтетического происхождения позволило существенным образом повлиять на результаты лечения

больных, однако привело к развитию целого ряда осложнений, связанных с имплантацией [4, 6, 11, 12, 15]. Разработка и внедрение новых биосовместимых материалов позволит в значительной степени повлиять на результаты лечения больных [2]. Однако клиническое применение ксенобиопротезов ограничилось областью сердечно-сосудистой хирургии [10]. Публикации, посвященные применению биоматериалов ксеногенного происхождения в абдоминальной хирургии и урогинекологии, встречаются редко [7] и, несмотря на хороший эффект от их применения, данное направление, в силу неких причин, не находит своего дальнейшего развития.

В ООО «Кардиоплант» (г. Пенза) налажен серийный выпуск ксеноперикардиальной пластины для применения в хирургической практике. Децеллюлированный ксеноперикард обладает высокими прочностными свойствами, пластичностью, удобством применения. Материал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07629. Изучению перспектив применения и разработке новых способов пластических операций в герниологии и урогинекологии с использованием ксеноперикардиальной пластины посвящено наше исследование.

В рамках исследования, **цель которого** – улучшить результаты лечения урогинекологических и хирургических больных с вентральными грыжами, проведено экспериментальное исследование, направленное на изучение реакции тканей животных в ответ на имплантацию изучаемой ксеноперикардиальной пластины. Клиническая часть работы была направлена на внедрение в практику ксеноперикардиальной пластики в абдоминальной хирургии и урогинекологии.

Материалы и методы исследования

В качестве материала была использована ксеноперикардиальная пластина, представляющая собой ферментативно обработанный париетальный листок перикарда теленка, прошедший ветеринарно-санитарную экспертизу, подтвержденную ветеринарным свидетельством. Уникальный метод химико-ферментативной обработки позволяет полностью разрушить и удалить клеточные элементы и гликозаминогликаны межклеточного вещества, как основные носители антигенности. Структурные белки сохраняют архитектуру, а стабилизация сшивающим агентом превращает, благодаря образованию поперечных связей, биологическую ткань в биополимер.

Экспериментальные исследования проводились в условиях специально оборудованного вивария, в соответствии с «Правилами гуманного обращения с лабораторными животными», методическими указаниями МЗ РФ «Деонтология медико-биологиче-

ского эксперимента» (1987 г.), а также Хельсинкской декларацией от 1975 г. с пересмотром от 1983 г.

В эксперименте на 30 крысах линии «Вистар» обоего пола под ингаляционным наркозом произведена имплантация ксеноперикардиальной пластины в ткани брюшной стенки. Выведение животных из опыта производили на 14-е, 30-е, 60-е сутки и спустя 12 месяцев после имплантации.

В эксперименте на 4 половозрелых кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой до 3,5 кг производили размещение ксеноперикардиальной пластины в теле мочевого пузыря гладкой поверхностью в просвет пузыря, ворсинчатой – к брюшине. Пластина фиксировалась рассасывающимся шовным материалом со средним сроком рассасывания нитью Safil 3/0 колющей иглой HS1/2 17 мм. Выведение животных из опыта производили через 6 и 12 месяцев.

До экспериментальных исследований на кроликах нами изучались физико-химические свойства ксеноперикарда, выдержанного в моче в течение 1, 2, 3, 4, 5 и 6 недель. Использовались условия, максимально приближенные к человеческому организму. Ксеноперикард помещался в темную тару при температуре 36–38°C, с регулярной заменой мочи человека (5 раз в сутки). Из каждого кусочка после фиксации формалином, проводки через спирты возрастающей концентрации и заливки в парафин был получен микропрепарат. Препарат окрашивался по стандартной методике гематоксилином-эозином. Затем с каждого микропрепарата были сделаны по 10 микрофотографий, с использованием микроскопа фирмы «Carl Zeiss» и фотографической насадки на микроскоп «Axioskop».

Полученные положительные результаты экспериментальных исследований позволили приступить к клиническим испытаниям ксеноперикардиальной пластины в герниологии и урогинекологии.

В клинике ксеноперикардиальная пластика передней брюшной стенки выполнена нами у 34 больных. В качестве протезирующих способов, при которых можно было бы использовать ксеноперикардиальную пластину, рассматривались способы Лихтенштейна при паховой грыже, способ профессора Белоконева В.И. при срединных первичных и послеоперационных грыжах и inlay способ при боковых грыжах. Кроме того, нами были разработаны способы герниопластики с укреплением обеих стенок пахового канала (патент РФ № 2392874 «Способ протезирующей герниопластики паховых грыж», авторы Баулин А.В., Баулин В.А., Митрошин А.Н., Сиваконь С.В., Титова Е.В., Баулин Вл.А.) и способ комбинированной герниопластики, направленный на реконструкцию белой линии живота за счет ксеноперикардиальной пластины (патент РФ № 2421162 «Способ протезирующей пластики срединных вентральных грыж с реконструкцией белой линии живота», авторы Баулин А.В., Митрошин А.Н., Нестеров А.В., Квасов А.Е., Середин С.А., Баулин В.А.).

Начаты реконструктивные урогинекологические операции. Нами разработан способ резекции почки с укрытием культи пластиной модифицированного ксеноперикарда (патент РФ № 2458641 «Способ укрытия культи почки», авторы Вихрев Д.В., Косенко О.А., Баулин А.В., Горин В.В., Митрошин А.Н.). Техническим результатом предлагаемого способа является достижение надежного гемостаза раневой поверхности почки, регенерация соединительнотканной

оболочки почки и ее паренхимы без явлений фиброза с восстановлением анатомической целостности органа. В качестве пластического материала при резекции почки ксеноперикард использовался в урологическом отделении № 17 ПОКБ им. Н.Н. Бурденко. Было прооперировано 4 пациента: 3 с опухолью размером 4 см и менее и 1 пациентка с мочекаменной болезнью (камень нижней чашечки с изолированным гидронефрозом). На базе гинекологического отделения (зав. отделением А.Б. Дементьева) областной детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова выполнены операции с использованием ксеноперикардиальной пластины при выпадении внутренних органов у 4 больных и стрессовом недержании мочи у 2 больных. Подобные sling-операции с применением в качестве пластического материала ксеноперикарда начаты в ПОКБ им. Н.Н. Бурденко. Проведен патентный поиск, отправлена заявка на изобретение.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе изучения изменения физико-химических свойств ксеноперикарда в моче при простом исследовании в световом микроскопе различий в состоянии волокон обнаружить не удалось. Было проведено морфометрическое исследование, при котором измерялась средняя толщина ксеноперикарда, находившегося в моче в течение различного времени. Зарегистрировано, что в первые 3 недели происходило некоторое увеличение толщины ксеноперикарда, но это говорит, скорее всего, о набухании его волокон. В последующем толщина уменьшалась, достигнув к концу 6 недель значений, в два раза ниже исходных.

При гистологическом исследовании изучали особенности тканевой реакции экспериментальных животных в ответ на имплантацию ксеноперикарда. В результате, за время наблюдения нами не отмечено случаев отторжения материала и развития инфекционных или иных осложнений.

Развивающаяся у крыс вокруг имплантата лейкоцитарная инфильтрация уменьшалась к 60-м суткам после операции. В зоне ксеноперикарда определяли грануляционную ткань с новообразованными сосудами и участками кальцификации. Спустя 12 месяцев после имплантации отмечена полная интеграция ксеноперикарда в окружающих тканях, с прорастанием между волокнами имплантата фибробластов и развитием в зоне имплантации ткани, схожей по строению с апоневрозом. В ряде препаратов дифференцировать зону расположения ксенобиопротеза оказалось затруднительно, что обусловлено распространением коллагена реципиента между волокнами импланта.

У кроликов через 6 месяцев после имплантации отмечена умеренная нейтрофильная инфильтрация в зоне оперативного вмешательства. Через год в препаратах ней-

трофильная и макрофагальная инфильтрация отсутствуют. Вокруг ксеноперикарда определяется грануляционная ткань с новообразованными сосудами. В зоне имплантации ксеноперикардиальной пластины полностью отсутствуют признаки воспаления. Видны участки новообразованной соединительной ткани, практически полностью проросшей тканью ксеноперикарда. Слизистая оболочка полностью восстановлена.

По результатам клинических испытаний: среди больных, которым была выполнена герниопластика ксеноперикардиальной пластиной, 25 пациентов были лица пенсионного возраста (от 60 до 74 лет), 9 – работающие (от 32 до 55 лет). Тяжелым физическим трудом заняты 7 пациентов, ведут домашнее хозяйство (дача, огород, подсобное хозяйство) – 24, не занятые физическим трудом в силу возраста – 3. Пациенты осмотрены в сроки от 10 дней до 24 месяцев после операции. Все пациенты вернулись к привычной деятельности в сроки от 14 дней до 3 месяцев. Протез-ассоциированных осложнений и рецидивов за время наблюдения не выявлено.

Во время клинических испытаний в урогинекологии получены также положительные результаты. Ранних послеоперационных осложнений не было, получен хороший клинический эффект. Исследования продолжаются.

Заключение

На основании данных экспериментальной работы мы пришли к заключению о том, что консервированный децеллюлированный ксеноперикард крупного рогатого скота обладает необходимыми качествами, предъявляемыми к эндопротезу как для герниопластики, так и для пластических операций в урогинекологии, чтобы на должном уровне конкурировать с синтетическими аналогами. Данное обстоятельство позволило нам начать применение ксеноперикардиальной пластины производства ООО «Кардиоплант» в клинической практике. Получены первые положительные результаты.

Список литературы

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб.: Медицина, 1998. – С. 21.
2. Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова. – М.: ИЦ ВНИИ Геосистем, 1999. – 368 с.
3. Биологический эндопротез для замещения поврежденных связок и сухожилий: патент РФ № 2395252. 2010 / Бурцев П.Ю., Евдокимов С.В., Митрошин А.Н., Сиваконь С.В., Абдуллаев А.К., Новиков А.А. – Бюл. № 21.
4. Григорюк А.А., Кравцов Ю.А. Морфологические исследования применения имплантатов с коротким сроком рассасывания для лечения вентральных грыж в эксперименте // Бюллетень экспер. биол. и мед. – 2005. – № 12. – С. 698–700.

5. Разработка подходов к оценке имплантируемых трехмерных полимерных материалов для тканевой инженерии / С.А. Гусев, П.А. Щеплев, Н.Н. Гарин, Г.Г. Борисенко // Перспективные материалы. – 2005. – № 6. – С. 49–56.
6. Егиев В.Н., Чижов Д.В., Филаткина Н.В. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки // Герниология. – 2005. – № 2. – С. 41–49.
7. Кармадонов А.В. Применение модифицированного ксеноперикарда в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2009. – 22 с.
8. Карцева Е.В. Применение ксеноперикарда в комплексном лечении новорожденных с гастрошизисом: автореф. ... канд. мед. наук. – М.: РМАПО, 2001. – 23 с.
9. Синтетические материалы в хирургии тазового дна / В.И. Краснопольский, А.А. Попов, С.Н. Буянова и др. // Акуш. и гинекол. – 2003. – № 6. – С. 6–8.
10. Шапошников А.Н. Эпоксисоединения в консервации биологических протезов клапанов сердца (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 213 с.
11. Amid P.K. Surgical Treatment for postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: Triple neurectomy with proximal end implantation. // Contemporary Surgery. – 2003. – Vol 59. – №6. – P. 276–280.
12. Cunningham J., Temple W.J., Mitchell P., et al. Co-operative hernia study. Pain in the postrepair patient // Ann Surg. – 1996. – Vol. 224. – P. 598–602.
13. Dawson C. Urological trauma and bladder reconstruction / C. Dawson, H. Whitfield // BMJ. – 2006. – 312: 1352–4.
14. Fenner D.E. New Surgical mesh // Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43 (3). – P. 650–658.
15. Junge K., Rosch R., Klinge U. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect of biocompatibility // Hernia. – 2005. – Vol. 9(1). – P. 115–119.
16. Sternberg K., Selent C., Hakansson N., Toollner J., Langer T., Seiter H., Shemitz K.P. Bioartificial materials in Urology // Urologe A. – 2004 Oct; – №43 (10). – P. 1 200-7.
5. Gusev S.A., Scheplev P.A., Garin N.N., Borisenko G.G. Razrabotka podkhodov k otsenke implantiruemykh trehmernykh materialov dlya tkanevoy inzhenerii. Perspektivnye materialy, 2005, no. 6, pp. 49–56.
6. Egiev V.N., Chizhov D.V., Filatkina N.V. Vzaimodeystvie polipropilenovykh endoprotezov s tkanyami peredney bryushnoy stenki. Gerniologiya, 2005, no. 2, pp. 41–49.
7. Karmadonov A.V. Primenenie modifitsirovannogo ksenoperikarda v khirurgicheskom lechenii gryzh peredney bryushnoy stenki. Avtoref. dis. kand. med. nauk, Kemerovo, 2009, 22 p.
8. Kartseva E.V. Primenenie ksenoperikarda v kompleksnom lechenii novorozhdennykh s gastroshizisom / Avtoref. dis. kand. med. nauk, Moscow, 2001, 23 p.
9. Krasnopol'skiy V.I., Popov A.A., Buyanova S.N. et al. Sinteticheskie materialy v khirurgii tazovogo dna. Akusherstvo i ginekologiya, 2003, no. 6, pp. 6–8.
10. Shaposhnikov A.N. Epoksisoedineniya v konservatsii biologicheskikh protezov klapanov serdtsa (eksperimentalnoe issledovanie). Dis. kand. med. nauk, Moscow, 1992, 213 p.
11. Amid P.K. Surgical Treatment for postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: Triple neurectomy with proximal end implantation. // Contemporary Surgery 2003. Vol 59. no. 6. pp. 276–280.
12. Cunningham J., Temple W.J., Mitchell P., et al. Co-operative hernia study. Pain in the postrepair patient. // Ann Surg. 1996. Vol. 224. pp. 598–602.
13. Dawson C. Urological trauma and bladder reconstruction / C. Dawson, H. Whitfield // BMJ. 2006. 312: 1352–4.
14. Fenner D.E. New Surgical mesh // Clin. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 43 (3). pp. 650–658.
15. Junge K., Rosch R., Klinge U. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect of biocompatibility // Hernia. 2005. Vol. 9(1). pp. 115–119.
16. Sternberg K., Selent C., Hakansson N., Toollner J., Langer T., Seiter H., Shemitz K.P. Bioartificial materials in Urology // Urologe A. 2004 Oct; 43 (10): 1 200–7.

References

1. Belousov A.E. Plasticheskaya, rekonstruktivnaya i esteticheskaya khirurgiya. St. Petersburg, Medicine, 1998, p. 21.
2. Biosovmestimost. Ed. by V.I. Sevastyanov. Moscow, ITs VNII Geosistem, 1999, 368 p.
3. Burtsev P.Yu., Evdokimov S.V., Mitroshin A.N., Sivakov S.V., Abdullaev A.K., Novikov A.A. Biologicheskii endoprotez dlya zamescheniya povrezhdennykh svyazok i sukhozhiy. Patent RF № 2395252, 2010, Bul. no. 21.
4. Grigoryuk A.A., Kravtsov Yu.A. Morfologicheskie issledovaniya primeneniya implantatov s korotkim srokom rassasyvaniya dlya lecheniya ventralnykh gryzh v eksperimente. Bul. eksper. biol. i med., 2005, no. 12, pp. 698–700.

Рецензенты:

Черепанин А.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 Лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва;

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

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616 – 056.3 – 053.2:316:372.215

КОМПАРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ МНЕНИЙ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ И ПЕДАГОГОВ О СОЗДАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ГРУПП ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ В ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Варфоломеева Т.В., Белан Э.Б., Деларю В.В., Гутов М.В.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, P e-mail: tat-varfolomeeva@yandex.ru

Аллергические заболевания представляют наиболее частую форму хронической патологии у детей. Сохраняющийся рост заболеваемости, расширение спектра клинических проявлений и сенсибилизации с возрастом, снижение качества жизни, возможность инвалидизации определяют высокую медико-социальную значимость этой проблемы. Одним из возможных путей решения проблемы является создание для дошкольников гипоаллергенных условий быта и питания, отсутствующих в дошкольных образовательных учреждениях общего профиля. Нахождение же вне коллектива негативно сказывается на развитии и социальной адаптации детей с аллергопатологией. Анкетирование 50 врачей-педиатров и 102 воспитателей дошкольных образовательных учреждений показало их позитивное отношение к созданию в детских садах специализированных групп для детей с аллергическими заболеваниями, что является необходимой предпосылкой для успешной реализации данной социальной практики, способной уменьшить распространённость и выраженность аллергических проявлений.

Ключевые слова: мнения врачей и педагогов, аллергопатология, специализированные группы, дошкольные образовательные учреждения, гипоаллергенный быт и питание

COMPARATIVE ANALYSIS OF PEDIATRICIANS' AND TEACHERS' OPINIONS ABOUT FORMATION OF SPECIALIZED GROUPS FOR CHILDREN SUFFERING FROM ALLERGIC PATHOLOGY IN PRE-SCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

Varfolomeeva T.V., Belan E.B., Delarju V.V., Gutov M.V.

Volgograd State Medical University, Public Health and Social Development Ministry, Volgograd, e-mail: tat-varfolomeeva@yandex.ru

Allergy is the most common form of chronic pathology of children. Permanent growth of allergy, broadening of clinical symptoms and spectrum of sensitization with years, decline of life quality and possible invalidation determine high medical and social significance of the problem. One of the possible ways of solving this problem is hypoallergenic environment and food, which are not provided in pre-school educational institutions. But being out of team has negative effect on the development and social adaptation of children suffering from allergy. The questionnaire poll of 50 pediatricians and 102 teachers of pre-school educational institutions showed their positive attitude to forming specialized groups for children suffering from allergy, which is the necessary prerequisite for the successful implementation of the given social experience that can reduce the prevalence and the intensity of allergy.

Keywords: opinions of doctors and teachers, allergic pathology, specialized groups, pre-school educational institutions, hypoallergenic environment and food

В настоящее время отмечается рост распространённости аллергических заболеваний, которые снижают качество жизни, изменяют жизненные стереотипы ребенка и его родителей, ограничивают их социальную активность, являются «затратными» заболеваниями для семьи и государства [1, 3, 5]. При этом состояние здоровья детей с аллергопатологией не всегда позволяет им посещать дошкольное образовательное учреждение (ДОУ) общего профиля, но этих детей необходимо адаптировать к социуму. В этой связи встаёт вопрос о создании в системе дошкольного образования специальных групп для детей с аллергопатологией, ориентированных на организацию комплексных оздоровительных мероприятий с целью не допустить прогрессирования болезни [5], однако реализация подобной практики предполагает изучение отношения к ней как врачей-педиатров, так и самих воспитателей ДОУ.

Цель исследования: выяснить мнения врачей-педиатров и воспитателей дошкольных образовательных учреждений о целесообразности создания в детских садах специализированных групп для детей с аллергопатологией.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были разработаны анкеты, с учетом принятых к анкетированию в социологии требований [4, 6]. Анкета для педиатров состояла из 16 вопросов/утверждений, носящих закрытый характер. С помощью данной анкеты в феврале-марте 2012 года в поликлиниках и больницах г. Волгограда было проведено анонимное анкетирование 50 врачей-педиатров, из которых 77% имели стаж работы 10 и более лет (сплошные гнездовые выборки). Анкета для воспитателей ДОУ общего профиля состояла из 9 вопросов/утверждений, носящих закрытый характер. С её помощью в феврале-марте 2012 года в г. Волгограда было проведено анонимное анкетирование 102 воспитателей ДОУ, среди которых

со стажем работы до 5 лет было 40%, более 5 лет – 60%; большинство (66%) имело неоконченное высшее или высшее образование.

Результаты исследования обрабатывались с использованием программ пакетов анализа статистических функций «Microsoft Excel» и статистического программного пакета «AtteStat». Для оценки качества ответов респондентов использовался критерий Колмогорова.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анкетирования врачей-педиатров показали, что аллергические заболевания как важную и актуальную медико-социальную проблему рассматривают 92% респондентов, 8% сомневаются в этом. Считают, что дети с аллергическими заболеваниями ограничены в общении со сверстниками, 25% врачей, 62% не согласны с этим утверждением, затруднились ответить 13%.

Создание специализированных групп в дошкольных образовательных учреждениях считают правильным решением 77% педиатров, спорным – 17% (остальные затруднились ответить).

Половина опрошенных (51%) были согласны с мнением, что создание специализированных групп для детей с аллергопатологией позволит в дальнейшем предотвратить развитие аллергических заболеваний; сомневались в этом 36%, затруднились ответить на вопрос 12%.

Большинство респондентов (64%) считали, что предельная наполняемость специализированных групп должна составлять 12–15 человек, т.е. соответствовать количеству детей для оздоровительной группы, 21% считали, что детей должно быть еще меньше; допускали большее количество детей в группе всего 9%, затруднились ответить 6%. Целесообразным участие врача аллерголога в работе детских садов, где есть специализированные группы для детей с аллергическими заболеваниями, считали 90% опрошенных, сомневались в необходимости присутствия врача в специализированной группе 6%, отрицательное отношение высказали 2%, затруднились ответить 2%.

Большинство педиатров (89%), принимавших участие в опросе, считали необходимым проведение врачами практических занятий по профилактике аллергических заболеваний с сотрудниками ДОУ, 6% сомневаются в необходимости таких занятий, 6% затруднились высказать свое мнение по данному вопросу.

Необходимым проведение врачами практических занятий с родителями детей, страдающих аллергическими заболеваниями, считали 90% опрошенных педиатров,

6% не видели смысла в проведении подобных занятий, затруднились ответить на вопрос 4%.

Большинство врачей (72%) поддержали необходимость распространения имеющегося опыта работы специализированных групп для детей с аллергопатологией на другие детские сады, сомневались в необходимости распространения подобного опыта 11%, отрицательно отнеслись 4%, а 13% врачей затруднились ответить на вопрос.

За создание специализированных групп для детей, имеющих другие распространенные заболевания, высказались 74% респондентов, 11% затруднились с ответом на вопрос, сомневаются в такой необходимости 9%, отрицательное отношение высказали 4% опрошенных.

Ответы врачей на вопросы анкеты были проанализированы на основании распределения частот встречаемости категоричных ответов и менее определенных ответов. Проверка нормальности распределения частот категоричных ответов показала, что они распределены по нормальному закону. Критерий Колмогорова для распределения частот ответов «да» составил 0,14 на уровне значимости 0,05, ответов «нет» – 0,23 на уровне значимости 0,05, что говорит об отсутствии побочных факторов, влияющих на распределение ответов, и это распределение носит случайный характер.

Частотный анализ ответов респондентов на вопросы анкеты показывает, что категоричные ответы («да», «нет») встречаются значительно чаще других ответов. Размах частот встречаемости ответов «да» составляет 0,97, «нет» – 0,84, что значительно превышает размах частот встречаемости иных ответов. В то же время сравнение средних значений частот дает основание полагать, что положительные ответы («да») значительно превышают отрицательные (0,61 – частота положительных, 0,24 – частота отрицательных), что говорит о преимущественно положительном отношении респондентов к предлагаемой инновации. На основании проведенного частотного анализа можно утверждать, что у врачей в основном сформировано представление о необходимости создания специализированных групп для детей с аллергопатологией в условиях ДОУ.

На взгляд большинства (94%) опрошенных педагогов-воспитателей в детском саду должны активно реализовываться здоровьесберегающие мероприятия; 1% отрицал это, 5% затруднились ответить.

Большинство респондентов (91%) также считали, что дети с аллергическими заболеваниями нуждаются в лечебно-оз-

доровительном режиме, в том числе и в условиях ДОО, 2% отрицали это, затруднились конкретизировать свое мнение 7% опрошенных.

Чуть больше половины воспитателей (55%) согласились с утверждением, что детский сад может оказывать медицинскую и оздоровительную помощь детям с аллергопатологией, 20% затруднились ответить, 25% опрошенных считали, что детский сад не может оказывать медицинскую и оздоровительную помощь детям.

Что касается возможности создания гипоаллергенного быта в детском саду, то 50% воспитателей считали, что это трудно и сложно, 45% отметили, что не очень сложно, и 5% считали, что никаких сложностей нет.

По мнению 24% опрошенных, работа в специализированной группе для детей с аллергопатологией создаст достаточно существенные дополнительные трудности, 53% опрошенных считали, что трудности будут незначительными, 15% отметили, что дополнительных трудностей не будет (затруднились ответить 8%).

Создание специализированных групп для детей с аллергией считали правильным решением 86% воспитателей, спорным – 12% и всего 2% затруднились высказать свое мнение.

Необходимым проведение врачами практических занятий по профилактике аллергических заболеваний с родителями детей считали 94% воспитателей, затруднились ответить 5%, «нет» ответил 1% опрошенных.

Целесообразность проведения профилактических занятий врачами с сотрудниками детских садов отметили 75% опрошенных, затруднились конкретизировать свое мнение 20% воспитателей, не видели целесообразности в проведении подобных занятий 5%.

Большинство воспитателей (66%) высказались и в поддержку создания специализированных групп для детей с другими распространенными заболеваниями; сомневались в необходимости создания таких групп 15%, отрицательное отношение высказали 8% опрошенных, затруднились ответить – 11%.

Таким образом, проведенное анкетирование воспитателей ДОО позволяет сделать следующие выводы. Большинство опрошенных воспитателей считали, что дети с аллергопатологией нуждаются в лечебно-охранительном режиме, но в то же время отмечают определённые трудности в практической реализации подобной практики.

Ответы воспитателей на вопросы анкеты также были проанализированы на осно-

вании распределения частот встречаемости категоричных ответов («да», «нет») и менее определенных ответов. Проверка нормальности распределения частот категоричных ответов показала, что они распределены по нормальному закону. Так, критерий Колмогорова для распределения частот ответов «да» составил 0,16 на уровне значимости 0,05, ответов «нет» – 0,21 на уровне значимости 0,05, что говорит об отсутствии побочных факторов, влияющих на распределение ответов.

Частотный анализ ответов респондентов на вопросы анкеты показывает, что категоричные ответы («да», «нет») встречаются значительно чаще, нежели другие, что говорит об устойчивом, сложившемся мнении по данной проблематике. Так, размах частот встречаемости ответов «да» составляет 0,67, «нет» – 0,61, что значительно превышает размах частот встречаемости иных ответов. В то же время сравнение средних значений частот дает основание полагать, что положительные ответы значительно превышают отрицательные (0,64 – частота положительных, 0,25 – частота отрицательных), что говорит о преимущественном согласии респондентов с предлагаемыми нововведениями. На основании проведенного частотного анализа можно утверждать, что у воспитателей в основном сформировано представление о необходимости создания специализированных групп для детей с аллергопатологией в ДОО и проведения здоровьесберегающих мероприятий для детей, имеющих аллергические заболевания.

Сравнительный анализ частот встречаемости категоричных ответов врачей и воспитателей показал, что существенным отличием в ответах врачей от ответов воспитателей является разница в размахах частот. Так, у воспитателей размах частот на ответы согласия с вопросами анкеты («да») составил 0,67, с вопросами несогласия («нет») – 0,61, в то же время аналогичный показатель у врачей равен 0,97 и 0,84. То есть, среди врачей сформировано более определенное отношение к проблеме социализации детей с аллергопатологией, нежели среди воспитателей, что связано, по-видимому, с более глубоким пониманием врачами серьезности вопроса аллергических заболеваний.

Выводы

Результаты анкетирования показали, что воспитатели ДОО и, особенно, врачи-педиатры положительно относятся к созданию в детских садах специализированных групп для детей с аллергопатологией, что является необходимой предпосылкой для

успешной реализации данной социальной практики, которая способна уменьшить распространённость и выраженность аллергических проявлений не только в детском, но и во взрослом возрасте у значительной части населения.

Список литературы

1. Атопический дерматит. Рекомендации для практических врачей. Российский согласительный документ по атопическому дерматиту / под общ. ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. – М.: Фармарус Принт, 2002. – 192 с.
2. Белан Э.Б. Прогнозирование эффективности и превентивной фармакотерапии у детей с высоким риском развития бронхиальной астмы. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2005. – № 1. – С. 43–45.
3. Белан Э.Б. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2006. – № 2. – С. 38–41.
4. Деларю В.В. Конкретные социологические исследования в медицине. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 88 с.
5. Педиатрия. Национальное руководство. Т.2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 36.
6. Решетников А.В. Особенности подготовки и проведения медико-социологических исследований // Экономика здравоохранения. – 2001. – № 1. – С. 38–41.
7. Садовничая Л.Т., Денег С.Н. Лечение и профилактика аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста. – М., 2003 – С. 5.
8. Сизова В.Ю. Волчанский Е.И. Оценка эффективности лечения атопического дерматита у детей с применением транскраниальной электростимуляции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 25–28.

References

1. Atopicheskij dermatit. Rekomendacii dlja prakticheskikh vrachej. Rossijskij soglastel'nyj dokument po atopicheskomu dermatitu (Pod obw. red. Haitova P.M., Kubanovoj A.A.). M., Farmarus Print, 2002, pp. 192.
2. Belan Je.B. Prognozirovanie jeffektivnosti i preventivnoj farmakoterapii u detej s vysokim riskom razvitija bronhial'noj astmy. Vestnik VolgGMU, 2005, no. 1, pp. 43-45.
3. Belan Je.B. Prognozirovanie bronhial'noj astmy u detej s atopicheskim dermatitom. Vestnik VolgGMU, 2006, no. 2, pp. 38-41.
4. Delarju V.V. Konkretnye sociologicheskie issledovanija v medicine. Volgograd, Izdatel'stvo VolGMU, 2005, pp. 88.
5. Peditrija. Nacional'noe rukovodstvo. T.2, M., «GJeOTAR-Media», 2009, pp. 36.
6. Reshetnikov A.V. Osobennosti podgotovki i provedenija mediko-sociologicheskikh issledovanij. Jekonomika zdравоохранenija, 2001, no. 1, pp. 38-41.
7. Sadovnichaja L.T., Denega S.N. Lechenie i profilaktika allergicheskikh zabolevanij u detej doskol'ного vozrasta. Moskva, 2003, pp. 5.
8. Izova V.Ju. Volchanskij E.I. Ocenka jeffektivnosti lechenija atopicheskogo dermatita u detej s primeneniem transkranial'noj jelektrostimuljacii. Vestnik VolgGMU, 2010, no. 4, pp. 25-28.

Рецензенты:

Волчанский М.Е., д.соц.н., профессор, декан факультета социальной работы и клинической психологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Аджиенко В.Л., д.м.н., заместитель директора Волгоградского научного медицинского центра, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 01.11.2012.

УДК 617

БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТЕОСИНТЕЗА БЛОКИРУЕМЫМИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ СТЕРЖНЯМИ НЕОПОРНЫХ ОСКОЛЬЧАТЫХ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

¹Верховод А.Ю., ²Баракат М.Ф.

¹ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск,
e-mail: verhovod3000@mail.ru;

²ООО «Центр костно-суставной патологии», Петрозаводск, e-mail: barakat18@hotmail.com

В исследовании на стыке клинических и биомеханических аспектов с применением метода конечных элементов были проанализированы причины осложнений, имевших место у пациентов с неопорными переломами типа B1, B2, по классификации АО/ASIF, оперированных методом блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза в условиях недостаточной репозиции либо ее утраты. Результаты моделирования показали, что фиксирующее устройство выполняет роль несущей конструкции, которая должна отвечать условиям прочности, жесткости, устойчивости. Было доказано, что перелом дистальных блокирующих винтов является наиболее частым осложнением блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза. Если вышеуказанное осложнение наступает до образования костной мозоли, берущей на себя достаточную часть нагрузки в системе «кость-фиксатор», происходит потеря осевой стабильности, в силу может вступить эффект телескопирования отломков, следствием которого станет укорочение длины сегмента.

Ключевые слова: оскольчатые диафизарные переломы голени, компьютерное моделирование, блокируемый интрамедуллярный остеосинтез, осложнения

THE BIOMECHANICAL COMPLICATIONS REASONS ANALYSIS OF THE FRAGMENTAL TIBIA FRACTURES OSTEOSYNTHESIS BY INTELOCKING INTRAMEDULLARY NAILS

¹Verkhovod A.Y., ²Barakat M.F.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, e-mail: verhovod3000@mail.ru;

²Center of Bone and Articulate Pathology, Petrozavodsk, e-mail: barakat18@hotmail.com

In the study on a joint of clinical and biomechanical aspects with application of the final elements method the reasons of complications which were taking place at patients with fragmental tibia fractures, type B1, B2 (AO/ASIF classification) treated by interlocking nails in the conditions of an insufficient or lost reposition were analysed. The results of modeling showed that the fixator carries out a role of a bearing design which must answer conditions of durability, rigidity, stability. It was proved, that breaking of the distal locking screws is the most frequent complication of the interlocking osteosynthesis. If this complication comes before formation of the bone callosity, assuming a sufficient part of loading in «bone-fixator» system, loss of axial stability, the telescoping effect can happen and can cause length shortening of a segment.

Keywords: fragmental tibia fractures, computer modeling, interlocking intramedullary nails, complications

Необходимым условием стабильности остеосинтеза является, как известно, достаточная жесткость системы «кость-фиксатор». При этом должна обеспечиваться стабильность анатомически правильного положения костных отломков при всех возможных воздействиях, сопровождающих повседневные движения пациента в течение всего периода лечения и реабилитации [3, 10]. Нагрузка на травмированную конечность необходима, однако эта нагрузка должна быть дозированной по величине, продолжительности и цикличности [1, 7].

Компьютерное моделирование систем «кость-фиксатор» позволяет получить важные для клинической практики лечения неопорных оскольчатых переломов голени (НОПГ) данные об особенностях контактного взаимодействия фрагментов травмированной кости. Эти данные необходимы для обеспечения стабильности фрагмен-

тов травмированной кости, удерживаемых в анатомически правильном положении с помощью фиксирующего устройства. Анализ этих особенностей возможен при постановке и решении достаточно сложной задачи биомеханики [6].

Достоверная оценка стабильности систем «кость-фиксатор» требует, вообще говоря, проведение экспериментов *in vivo*. Однако, принимая во внимание невозможность или чрезвычайную сложность таких экспериментов с учетом аспектов деонтологии, представляется целесообразным применение методов математического моделирования и компьютерных технологий. В современных условиях достаточно надежные данные математического моделирования могут быть получены с применением метода конечных элементов, который широко используется для расчета технических устройств и инженерных объектов.

В меньшей степени этот метод используется для определения характеристик систем «кость–фиксатор», в связи с чем приобретают актуальность задачи конечно-элементного моделирования таких систем в целях прогнозирования их стабильности [3]. При этом в качестве эффективного инструмента исследования выступают стандартные программы конечно-элементного анализа, например ANSYS [4]. Применение таких программ позволяет выявить биомеханические причины возможных осложнений при использовании различных фиксирующих устройств. Полученная при этом информация позволяет в комплексе с клиническими и биомеханическими данными [7] более точно выбрать тактику лечения и объем оперативного вмешательства при лечении переломов.

В данной работе, выполненной на стыке клинических и биомеханических аспектов с применением метода конечных элементов, был выполнен анализ причин осложнений, имевших место у пациентов с НОПГ, оперированных методом блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС).

С применением программы ANSYS был выполнен конечно-элементный анализ системы «кость–фиксатор» [4], которая моделировала неопорные переломы типа B1, B2 по классификации AO/ASIF [10]. Моделировались два случая:

- 1) недостаточная репозиция;
- 2) утрата репозиции.

Результаты моделирования частично приведены в таблице.

Напряжения (МПа) в элементах металлоконструкции при статической нагрузке 450 Н

Дистальные блокирующие винты	Верхний	7,6
	Нижний	5,9
Проксимальные блокирующие винты	Верхний	1,4
	Нижний	6,3
Стержень (в месте перелома)		44,9
Дистальная часть стержня		28,0

Механическое напряжение в дистальных блокирующих винтах составило от 5,9 до 7,6 МПа. При этом из двух винтов наиболее нагруженным является винт, расположенный выше (рис. 1).

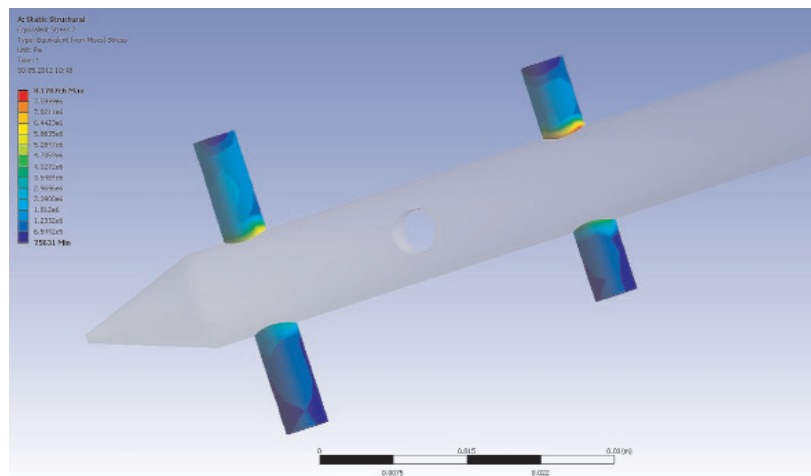


Рис. 1. Напряженное состояние дистальных блокирующих винтов (слева дана цветовая шкала величин эквивалентных напряжений по von Mises, Па)

Согласно литературным данным разрушение именно дистальных блокирующих винтов (рис. 2), так называемая самодинамизация стержня, является наиболее частым осложнением блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза [2, 8].

Если вышеуказанное осложнение наступает до образования костной мозоли, берущей на себя достаточную часть нагрузки в системе «кость–фиксатор», происходит потеря осевой стабильности, в силу которой вступает эффект телескопирования отломков, следствием которого станет укорочение длины голени.

Стальной блокирующий винт диаметром 4,5 мм позволяет до определенной степени успешно сопротивляться осевым нагрузкам от массы тела пациента в условиях неопорного перелома. Однако под действием циклических нагрузок может произойти усталостное разрушение винта. Вопросы усталостной прочности достаточно подробно исследованы в прикладной механике машиностроительных конструкций [5], в связи с чем результаты этих исследований могут быть адаптированы к анализу и прогнозированию усталостной прочности элементов блокируемых интрамедуллярных стержней.

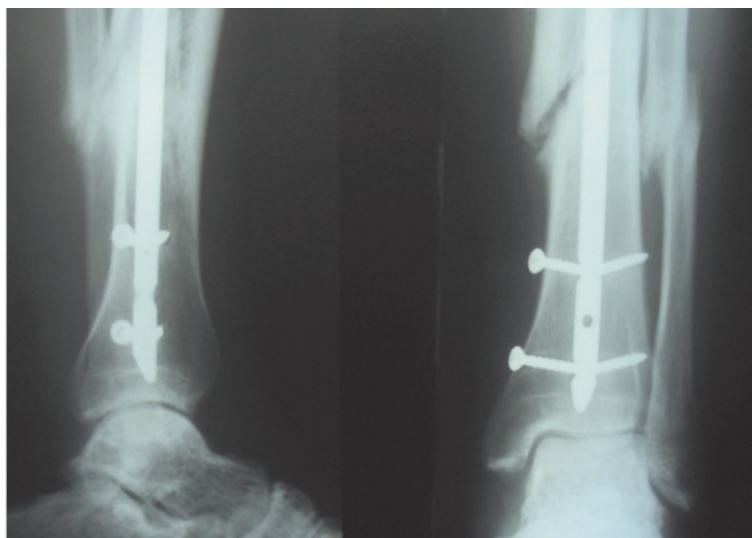


Рис. 2. Фоторентгенограммы левой голени больной П., 38 лет (ист. болезни №5230, Петрозаводск, БСМП, 2010) оперированной методом БИОС. Имеет место перелом дистальных блокирующих винтов

Анализ результатов конечно-элементного моделирования показал, что пиковые нагрузки на элементы металлоконструкции распределились таким образом, что их воздействие на дистальную и проксимальную часть конструкции для переломов типа В1 и В2 было сопоставимо. Некоторые различия

были получены лишь в отношении нагрузок на стержень в зоне перелома. Так, для перелома типа В2 (рис. 3) напряжение в стержне составляет 42 МПа, тогда как для перелома типа В1 (рис. 4) аналогичный параметр равен 44,9 МПа при статической нагрузке 450 Н.

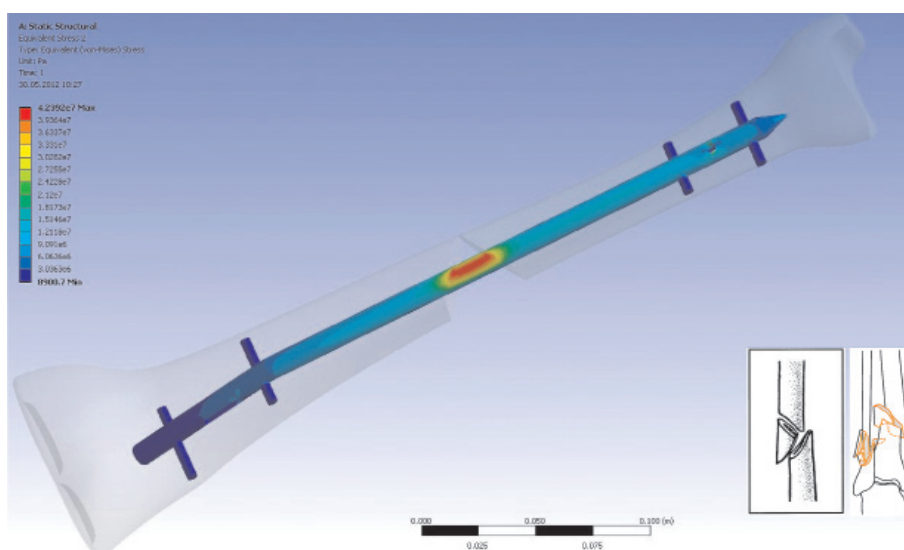


Рис. 3. Напряженное состояние металлоконструкции для перелома типа В2 в условиях утраты репозиционного эффекта (слева дана цветовая шкала величин эквивалентных напряжений по von Mises, Па)

Анализ литературных данных выявил явно недостаточное количество информации об осложнениях, связанных с деформацией тиббиального стержня на уровне перелома. Редкость такого осложнения, как перелом штифта на уровне перелома, можно объяснить отсутствием отверстий

в стержне для запирающих винтов на этом уровне, монолитностью конструкции и, несмотря на максимальные напряжения в этой области по отношению к другим элементам и уровням конструкции, способностью противостоять приходящимся на нее нагрузкам. Осложнение в виде перелома блокирующе-

го стержня в литературе рассматривалось как казуистика и касалось перелома стержня типа UFN при оскольчатых переломах в средней трети диафиза бедра.

Как правило, они были связаны с повторным травмирующим воздействием, например, повторным ударом в область перелома уже после травмы.

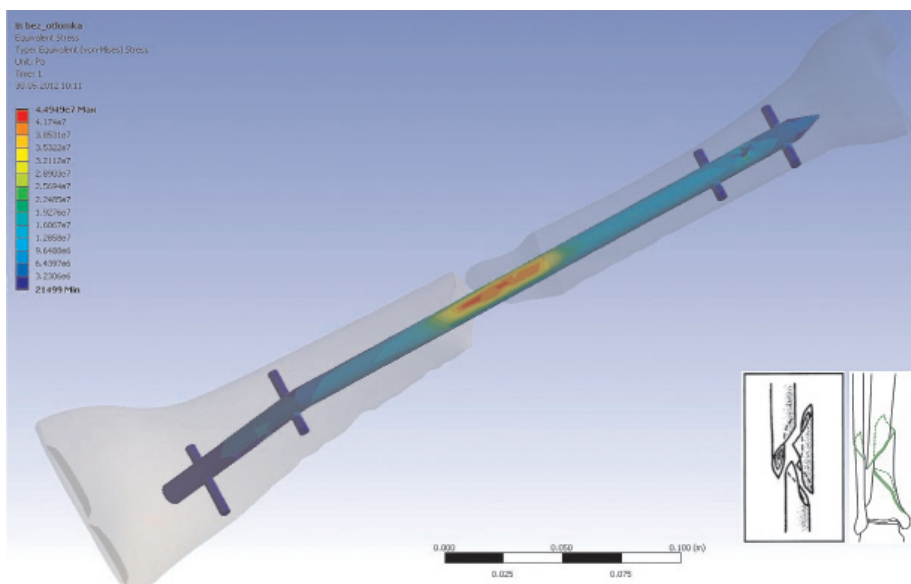


Рис. 4. Напряженное состояние металлоконструкции для перелома типа VI в условиях утраты репозиционного эффекта (слева приведена цветовая шкала величин эквивалентных напряжений по von Mises, Па)

Разрушение проксимальных блокирующих винтов (рис. 5) может явиться одной из причин формирования ложного сустава, требующего выполнения повторного оперативного вмешательства с выполнением костной

пластики. Нагрузка в нижнем из пары проксимальных запирающих винтов превосходит нагрузку в верхнем, что является причиной его разрушения и подтверждается следующим клиническим примером (рис. 6).

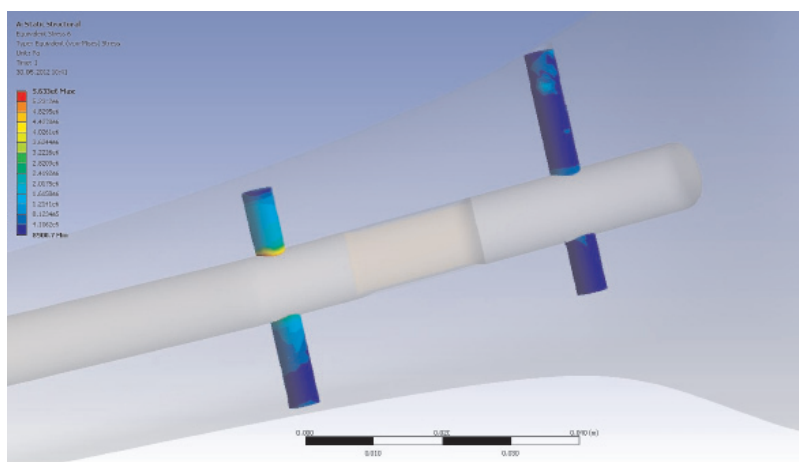


Рис. 5. Напряженное состояние дистальных проксимальных блокирующих винтов (слева приведена цветовая шкала величин эквивалентных напряжений по von Mises, Па)

Приведенные выше данные о суммарных минимальных нагрузках на проксимальные элементы блокируемого гвоздя по сравнению с дистальной частью и нагрузками, действующими на стержень в зоне перелома, согласуются с полученными в ходе компьютерного моделирования результата-

ми, согласно которым напряжение в проксимальных элементах блокируемого гвоздя меньше, чем в дистальных элементах того же гвоздя (рис. 5).

Согласно расчетам, выполненным при статической нагрузке 450 Н с применением указанной выше программной среды [4],

максимальное напряжение, действующее на дистальную часть стержня, равно 33 МПа, что в условиях циклически приложенных усилий может привести к усталостному перелому дистальной части

стержня на уровне отверстий для блокирующих винтов (рис. 7). Объясняется это тем, что отверстия для блокирующих винтов являются концентраторами механических напряжений [12].

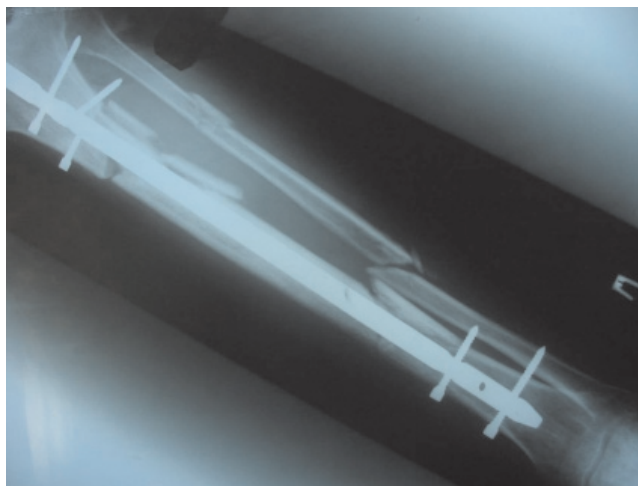


Рис. 6. Фоторентгенограммы больного Р, 43 года (ист. болезни №2715, Петрозаводск, БСМП, 2011) оперированного методом БИОС. Имеет место перелом нижнего проксимального блокирующего винта

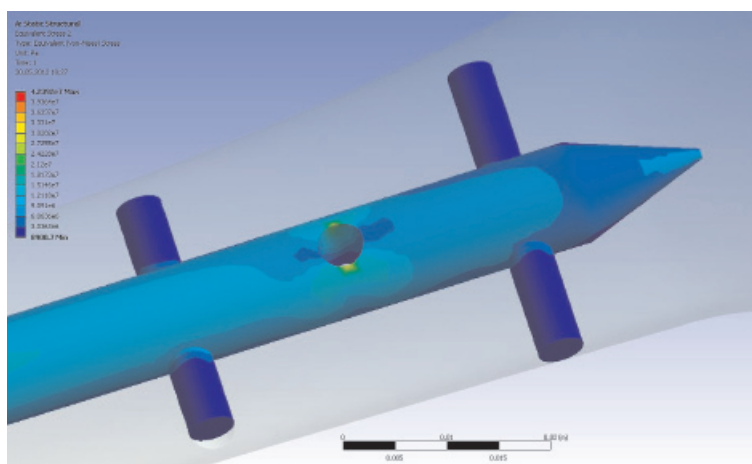


Рис. 7. Напряженное состояние дистальной части стержня (слева дана цветовая шкала величин эквивалентных напряжений по von Mises Па)

Фоторентгенограммы перелома (рис. 8) иллюстрируют последствия перелома дистальной части стержня диаметром 10 мм. Имеют место нарушение биомеханической оси конечности и прочие клинические симптомы рефрактуры. Как следствие, потребовалось удаление сломанного стержня с использованием специальных хирургических техник и приспособлений с последующим реостеосинтезом аппаратом Г.А. Илизарова.

Использованное в работе значение 450 ньютонов – это вес тела условного пациента, массой 45 кг. Однако статическая

нагрузка, а значит, и напряжения в элементах фиксатора в два раза больше, если масса тела пациента равна, например, 90 кг (аналогичен пересчет для пациентов с другой массой тела). В действительности же, даже при осторожной ходьбе, появляются динамические эффекты, вследствие чего нагрузка на систему «кость – фиксатор» еще более возрастает. Как известно, в расчетах конструкций увеличение нагрузки при динамическом воздействии учитывают, умножая статическую нагрузку на коэффициент динамичности [5]. В рассматриваемом случае этот коэффициент можно принять рав-

ным 1,5. Таким образом, используя указанное в таблице значение 44,9 МПа, получаем следующее значение напряжения в стержне (в месте перелома):

$$44,9 \cdot 2 \cdot 1,5 = 134,7 \text{ МПа.}$$

Характер распределения напряжений (см. рис. 4) указывает на то, что стержень испытывает изгиб и сжатие. В дополнение к этому, в отдельных фазах шага нельзя исключить ротационной составляющей полной нагрузки [6].

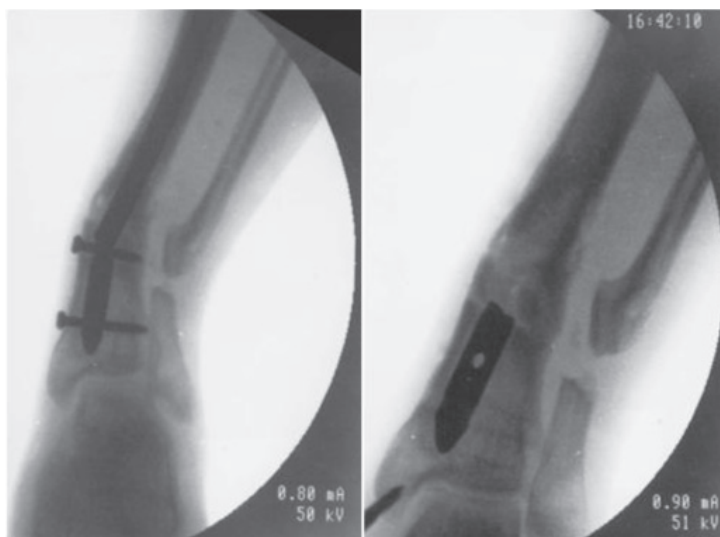


Рис. 8. Фоторентгенограммы большого со сломанным стержнем на уровне отверстий для дистальных блокирующих винтов

Известно, что предел выносливости для стали при симметричном цикле составляет примерно 40...50% от предела прочности [5]. При симметричном цикле кручения предел выносливости для стали составляет в среднем 58% от предела выносливости при симметричном цикле изгиба. При центральном растяжении и сжатии предел выносливости для стали составляет в среднем 70...90% от предела выносливости при симметричном цикле изгиба [5]. Таким образом, можно получить нижнюю оценку предела выносливости стержня (см. рис. 4) при циклической нагрузке: $0,40 \cdot 0,58 \cdot 0,70 = 0,16$, или 16% от предела прочности материала стержня. Аналогично найдем верхнюю оценку предела выносливости того же стержня: $0,50 \cdot 0,58 \cdot 0,90 = 0,26$, или 26% от предела прочности материала стержня.

В качестве примера рассмотрим стержень, изготовленный из стали марки 17X18N9. Для данной марки стали предел прочности равен 570 МПа. Тогда нижняя оценка (граница) предела выносливости составит $0,16 \cdot 570 = 91,2$ МПа. Верхняя оценка (граница) предела выносливости составит $0,26 \cdot 570 = 148,2$ МПа.

Найденное выше значение напряжения (134,7 МПа) попадает в интервал с только что вычисленными границами: $91,2 < 134,7 < 148,2$ МПа. Это означает, что

усталостного разрушения не было бы, если бы напряжение было меньше нижней границы, равной 91,2 МПа. Если бы напряжение было равно или больше 148,2 МПа, то разрушение произошло бы с вероятностью 100%. Поскольку найденное выше значение напряжения, равное 134,7 МПа, больше нижней границы, но меньше верхней границы, то разрушение возможно с определённой вероятностью, большей нуля, но меньшей 100%. Эту вероятность приближенно можно вычислить так:

$$(134,7 - 91,2) / (148,2 - 91,2) = 0,76,$$

или 76%. Заметим, что это значение (76%) получено для редко встречающегося случая, когда на систему «кость – фиксатор» в опорной фазе шага передаётся нагрузка от тела массой 90 кг. Это означает, что расчёт выполнен «в запас прочности». Поскольку среднестатистическое значение массы тела пациентов меньше 90 кг, то реальные значения вероятности разрушения также будут меньше 76%. Чтобы оценить степень достоверности результатов расчёта по данной методике, воспользуемся клиническими данными.

Согласно антропометрическим данным, масса тела пациентов мужского пола составляет в среднем 65–68 кг, а женщин на 8–10 кг меньше. Тогда средняя масса тела условного пациента с округлением в боль-

шую сторону равна: $(68 + 58)/2 = 63$ кг. Найденное выше значение напряжения 134,7 МПа соответствует массе 90 кг. Если масса тела равна 63 кг, то напряжение пропорционально уменьшится и будет равно: $134,7 \cdot 63/90 = 94,3$ МПа. Используя это значение, вычислим, как указано выше, вероятность разрушения элемента фиксатора при циклической нагрузке:

$$(94,3 - 91,2)/(148,2 - 91,2) = 0,054,$$

или 5,4%. Проверим, согласуются ли результаты расчета с приведенными ниже клиническими данными, которые были получены для контрольной группы пациентов.

В течение 7 месяцев в группе из 54 пациентов было зафиксировано три случая разрушения винтов. Приближенную оценку вероятности разрушения можно определить как отношение количества случаев разрушения винтов к общему числу пациентов в группе: $3/54 = 0,056$, или 5,6%. Это полученное на практике значение (5,6%) мало отличается от теоретически найденного выше значения, равного 5,4%. Таким образом, результаты компьютерного моделирования и расчетные данные могут быть классифицированы как достаточно достоверные.

Следует заметить, что на величину напряжений влияет ряд факторов: масса тела пациента, особенности ходьбы, свойства фиксатора, тип перелома. Кроме того, расчетное напряжение для образца не определяет полностью процесс усталостного разрушения. По причине образования микротрещин напряжения и их распределение в материале непрерывно меняются в зависимости от условий дальнейшего развития трещины. Эти условия, в свою очередь, зависят от характера приложения внешних сил, размеров и формы элементов системы «кость – фиксатор», сопротивляющихся внешним воздействиям. Комплекс этих факторов закономерно влияет на предельное количество циклов и на величину предела усталости [5], а значит, и на стабильность системы «кость – фиксатор». Полный учет перечисленных факторов представляет известные трудности. Однако полученные выше приближенные оценки верхней и нижней границ напряжений и результаты конечно-элементного моделирования можно считать достаточно достоверными, поскольку они не противоречат клиническим данным.

Для уточнения данных и для повышения их ценности для клинической практики в целях улучшения результатов лечения переломов голени необходимо применение

устройств для мониторинга нагрузки на травмированную конечность. Такие малогабаритные устройства должны быть снабжены блоком аудиовизуального информирования пациента о приближении нагрузки к опасной величине. При этом должны учитываться верхняя и нижняя границы напряжений, вычисляемые по изложенной выше методике.

В качестве заключения отметим следующее.

Производители металлоконструкций фиксаторов изначально закладывают в свои изделия запас прочности, потенциально обеспечивающий стабильность фиксации костных отломков при повседневных движениях пациента в течение всего периода лечения и реабилитации. Однако в условиях неопорных оскольчатых диафизарных переломов костей голени, когда циклическая нагрузка действует на стержень в течение достаточно длительного периода времени (от 3,5 до 10 месяцев), существенно возрастает опасность усталостного разрушения фиксатора.

По этой причине недостаточно ограничиваться расчетом биомеханической системы «кость – фиксатор» только в начальной стадии лечения перелома. Необходимо принимать во внимание, что лечение перелома сопровождается адаптационной перестройкой костной ткани и, как следствие, перераспределением нагрузки с фиксирующего устройства на кость [7, 11]. Общие закономерности такого перераспределения иллюстрируются рис. 9.

Предложенная методика расчета и представленные результаты компьютерного моделирования позволяют получить адекватные данные, которые могут быть использованы для биомеханического анализа системы «кость–фиксатор» при совершенствовании методик лечения пациентов с неопорными оскольчатыми переломами костей голени.

По причине вариабельности анатомических характеристик опорно-двигательного аппарата пациентов, влекущих за собой соответствующую вариабельность нагрузок на систему «кость–фиксатор», представляется целесообразным применение дозирующих устройств нагрузки на конечность, мониторинг такой нагрузки с применением современных малогабаритных электронных устройств. Применение таких устройств будет способствовать уменьшению частоты разрушения имплантов и улучшению результатов лечения пациентов с неопорными оскольчатыми переломами костей голени.

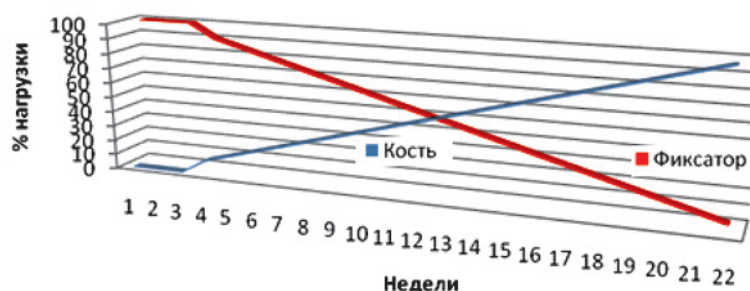


Рис. 9. Перераспределение нагрузок в процессе лечения НОДПГ (имеют место разнонаправленные тенденции)

Список литературы

1. Акулич Ю.В., Акулич А.Ю., Подгаец Р.М., Торопитин М.Н. Динамика нижней конечности человека в положении лежа на спине // Российский журнал биомеханики. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 44–51.
2. Блокируемый остеосинтез при переломах длинных костей / С.В. Сергеев, А.В. Джоджуа, Н.В. Загородний, А.М. Чарчян // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. – 2005. – № 2. – С. 40–46.
3. Верховод А.Ю., Мельцер Р.И., Колесников Г.Н. Биомеханические аспекты остеосинтеза оскольчатых диафизарных переломов костей голени // Биомеханика 2010: тезисы докладов Десятой Всероссийской конференции (Саратов, 16–22 мая 2010 г.). – Саратов, 2010. – С. 51–52.
4. Верховод А.Ю., Иванов Д.В. Применение метода конечных элементов для сравнительной оценки стабильности остеосинтеза оскольчатых диафизарных переломов костей голени блокируемыми интрамедуллярными стержнями и аппаратами наружной фиксации // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – URL: www.science-education.ru/104-6905.
5. Дарков А.В., Шпиро Г.С. Сопротивление материалов. – М.: Высшая школа, 1989. – С. 544–559.
6. Колесников Г.Н., Мельцер Р.И., Иванисенко А.В., Захаров А.Ю. Оценка сопротивления ротационной нагрузке системы кость–фиксатор // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1992. – № 2. – С. 26–28.
7. Контролируемое восстановление кортикальной костной ткани после лечения в аппаратах внешней фиксации / Ю.В. Акулич, А.Ю. Акулич, П.А. Брюханов, А.С. Денисов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика. – 2011. – Т. 11. – №1. – С. 50–59.
8. Профилактика и лечение осложнений закрытого блокируемого остеосинтеза переломов длинных костей у пострадавших с политравмой / В.А. Соколов, Е.И. Бялик // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
9. Разрушение имплантатов при накостном остеосинтезе переломов длинных костей / А.В. Бондаренко, В.В. Пелеганчук, Е.А. Распопова, С.А. Печенин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова. – 2004. – № 2. – С. 41–44.
10. Руководство по внутреннему остеосинтезу / М.Е. Мюллер, М. Аллговер, Р. Шнайдер, Х. Виллингер. – М.: Ad Marginem, 1996. – 789 с.
11. Ткачева А.В. Биомеханические системы внешней фиксации при лечении переломов большеберцовой кости: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. – Саратов, 2006. – 26 с.

12. Removal of a Broken Cannulated Tibial Nail B / Jason W., Levine and M. Georgiadis // J.Bone Jt Surg. – 2004. – № 4. – P. 247–249.

References

1. Akulich Yu.V., Akulich A.Yu., Podgaets R.M., Toropitsin M.N. *Rossiyskiy zhurnal biomehaniki* (Russian biomechanic journal) 2003, no. 3, pp. 44–51.
2. C.V. Sergeev, A.V. Dzhodzhuia, N.V. Zagorodniy, A.M. Charchyan *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.I. Priorova*, 2005, no. 2, pp. 40–46.
3. Verkhovod A.Yu., Melcer R.I., Kolesnikov G.N. *Tezisy dokladov Desyatoy Vserossiyskoy konferentsii «Biomekhanika 2010* (Proc. 10th biomechanic Symp. «Biomechanic 2010»)). Saratov 2010, pp. 51–52.
4. Verkhovod A.Yu., Ivanov D.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2012 no. 4, available at: www.science-education.ru/104-6905.
5. Darkov A.V., Shpiro G.S. *Soprotivlenie materialov*, 1989, pp. 544–559.
6. Kolesnikov G.N., Meltser R.I., Ivanisenko A.V., Zakharov A.Yu. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 1992, no. 2, pp. 26–28.
7. Akulich Yu.V., Akulich A.Yu., Bryukhanov P.A., Denisov A.S. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Matematika. Mekhanika. Informatika*, 2011, Vol. 11, no. 1, pp. 50–59.
8. Sokolov V.A., Byalik E.I. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.I. Priorova*, 2008, no. 2, pp. 29–32.
9. Peleganchuk V.V., Raspopova E.A., Pechenin S.A. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.I. Priorova*, 2004 no 2, pp. 41–44.
10. Myuller M.E., Allgoever M., Shnayder R., Villinegger X. *Rukovodstvo po vnutrennemu osteosintezu*, 1996, 789 p.
11. Tkacheva A.V. *Biomekhanicheskie sistemy vneshney fiktsatsii pri lechenii perelomov bolshebertsovoy kosti: Avtoref. dis. kand. fiz.-mat. Nauk*, Saratov, 2006 26 p.
12. Jason W., Levine and M. Georgiadis *Journal Bone Joint Surgery*, 2004 no. 4, pp. 247–249.

Рецензенты:

Мельцер Р.И., д.м.н., профессор, заведующий курсом травматологии, ортопедии и ВПХ кафедры общей и факультетской хирургии ПетрГУ, г. Петрозаводск;

Колесников Г.Н., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой механики ПетрГУ, г. Петрозаводск.

Работа поступила в редакцию 01.11.2012.

УДК 616.314-089.23:616.716.8-07-001.8

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ВЕРТИКАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ НА ОСНОВЕ РАНЖИРОВАНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Елистратов К.И., Антонова А.А.

ГОУ ВПО Росздрава «Дальневосточный медицинский университет», Хабаровск

Проведен статистический анализ данных, отражающих влияние факторов риска на формирование вертикальных аномалий окклюзии. На основе комплексного медико-социального и гигиенического изучения выявлена степень значимости различных факторов, влияющих на формирование вертикальных аномалий окклюзии. Установлено, что значительное влияние на формирование патологии прикуса в вертикальной плоскости оказывают следующие факторы: неправильное питание и жевательная леность, вредные привычки сосания, инфантильный тип глотания, частые ОРЗ в детстве и хронические заболевания. Выявлены функциональные отклонения статических и динамических параметров жевательных мышц у лиц с аномалиями окклюзии в вертикальной плоскости. Определение наиболее значимых факторов риска и функциональных отклонений зубочелюстной системы при данной патологии позволит оптимизировать и повысить эффективность ортодонтического лечения.

Ключевые слова: вертикальная резцовая дизокклюзия, глубокая резцовая дизокклюзия, факторы риска

IMPROVEMENT OF DIAGNOSIS OF VERTICAL OCCLUSION ANOMALIES THROUGH RANKING OF RISK FACTORS

Elistratov K.I., Antonova A.A.

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

The article introduces the statistical data analysis reflecting the impact of risk factors on the development of vertical malocclusion. The level of importance of various factors affecting the formation of vertical anomalies occlusion identified on a comprehensive social health and hygiene study. It is found that the following factors have a significant influence on the pathology of occlusion in the vertical plane: unhealthy diet and chewing laziness, bad habits of sucking and swallowing, infantile type of swallowing, frequent acute respiratory infections in childhood and chronic diseases. Functional abnormalities of static and dynamic parameters of masticatory muscles are defined among patients with vertical malocclusion. Identification of the most important risk factors and functional abnormalities of dental system in this condition will optimize and improve the effectiveness of orthodontic treatment.

Keywords: vertical malocclusion, deep bite, risk factors

Частота развития зубочелюстных аномалий и деформаций в различных регионах нашей страны и других странах варьирует в пределах 35,3–95,3%. В настоящее время зубочелюстные аномалии по распространённости занимают второе место после кариеса. Вертикальные аномалии окклюзии наблюдаются в 18–43,3% случаев [2, 4, 6].

Причиной увеличения распространённости зубочелюстных аномалий и деформаций у детей является существование устойчивых антенатальных и постнатальных факторов риска, способствующих формированию этой патологии и поддерживающих стабильный уровень ее у населения. Самым эффективным методом снижения распространённости зубочелюстных аномалий и деформаций является их профилактика. Устранив наиболее значимые факторы, влияющие на возникновение зубочелюстных аномалий и деформаций, можно снизить их распространённость [3, 5].

Действие жевательных мышц на зубочелюстную систему зависит от множества анатомических и физических факторов, наиболее важными из которых являются окклюзия и среднее значение мышечных сил в точке приложения. В литературе нет

единого мнения по поводу того, что морфологические изменения окклюзии при вертикальных аномалиях влияют на функцию жевательных мышц или мышечный дисбаланс является причиной аномалии.

Отсутствует комплексный диагностический алгоритм, позволяющий выявить наиболее значимые факторы риска формирования вертикальных аномалий и функциональные отклонения жевательных мышц, что затрудняет выбор оптимального комплексного плана лечения.

Цель исследования: совершенствование методов диагностики и профилактики вертикальных аномалий окклюзии на основе выявления и ранжирования факторов риска.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное социологическое и морфофункциональное обследование 274 человек в возрасте 18–22 лет, не проходивших ортодонтическое лечение, имеющих глубокую резцовую и вертикальную резцовую дизокклюзию.

Обследуемые были разделены на две группы: 1 группа лица, имеющие глубокую резцовую дизокклюзию (145 человек); 2 группа – с вертикальной резцовой дизокклюзией (129 человек).

Осмотр полости рта проводили при искусственном освещении с помощью зеркала, зонда и пинцета

по методике ВОЗ. Аномалии прикуса рассматривали в трех плоскостях: вертикальной, сагиттальной и трансверзальной, пользуясь классификацией ВОЗ.

Для изучения влияния различных факторов риска на формирование зубочелюстных аномалий и деформаций пациентами заполнялась анкета, предложенная Л.Г. Ромахиной (1997) и модифицированная авторами.

Вычисляли относительный и атрибутивный риски. Для подтверждения достоверности связи изучаемых факторов риска с развитием аномалий окклюзии применяли метод расчета критерия. Для определения факторов, наиболее сильно влияющих на зависимые переменные, были найдены парные коэффициенты сопряженности Чупрова и проверена их значимость [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

Исследовали статические и динамические параметры биоэлектрической активности собственно жевательных, височных, и грудино-ключично-сосцевидных мышц по методике Ferragio (2001) при помощи аппарата «Freely». Изучали следующие показатели: статические потенциалы собственно жевательных (РОС MASS), височных (РОС TEMP), грудино-ключично-сосцевидных (РОС SCM) мышц при сжатии; IMPACT MASS – динамический потенциал мышц во время жевания; SMI – индекс симметричности жевания; FREQ – частота жевательных движений; IMPACT CLENCH – суммарный ЭМГ-импульс всех мышц (височных и жевательных) во время жевания; TORS – коэффициент торсионного вращения нижней челюсти; ATTIV – коэффициент активизации жевательных мышц по сравнению с височными; индекс функциональной активности грудино-ключично-сосцевидных мышц – CER LOUD.

Результаты исследований и их обсуждение

Клиническое обследование показало, что в группе глубокой дизокклюзии среднее значение КПУ оказалось равным 4,37, индекс гигиены был в среднем 1,39. В группе вертикальной резцовой дизокклюзии среднее значение индекса КПУ составило 5,80, среднее значение индекса гигиены – 2,31. Воспаление пародонта в виде гингивита в группе вертикальной резцовой дизокклюзии встречалось в 29,1% случаев, в группе глубокой резцовой дизокклюзии – в 22,1%, что согласуется с нозологией и морфологическими изменениями при данных аномалиях.

Как следует из результатов исследования, на формирование вертикальных аномалий окклюзии в разной степени действуют различные факторы риска.

Наибольшее влияние на развитие глубокой дизокклюзии оказывают неправильное питание и жевательная леность – преобладание в рационе мягкой пищи, консервов, мучных продуктов, запивание во время приема пищи, нарушение баланса белков/жиров/углеводов, режима питания (относительный риск = 3,71). В формировании вертикальной дизокклюзии ведущую роль

играют вредные привычки сосания, инфантильный тип глотания (относительный риск = 3,13). Эти факторы являются «управляемыми» – их устранение не вызывает сложностей. Например, коррекция рациона и режима питания у лиц с глубоким прикусом позволит снизить распространенность данной патологии примерно на 42% (атрибутивный риск – 42,8%). Устранение вредных привычек сосания и глотания при вертикальной дизокклюзии приведет к ее снижению на 46% (атрибутивный риск – 46,5%).

Из «трудноуправляемых» факторов, устранение которых невозможно или весьма затруднено, в обеих группах можно выделить частые ОРЗ в детстве (относительный риск = 4,01 и 2,16 соответственно). Однако следует ожидать, что исключение данного фактора приведет к снижению распространенности глубокой дизокклюзии на 54,4%, вертикальной – на 47,4%.

К «неуправляемым» факторам риска, не подлежащим коррекции, относится генетическая предрасположенность, которая в большей степени влияет на развитие вертикальной дизокклюзии (относительный риск = 2,76). Тем не менее, своевременное выявление патологии и принятие лечебных и профилактических мер позволит снизить распространенность данной аномалии на 61,2%.

Анализ коэффициентов сопряженности (КС) выявил следующие результаты. Наибольшее влияние на распространенность вертикальных аномалий прикуса оказывают следующие факторы риска:

- хронические заболевания (КС = 0,73) – корреляционная связь сильная, свидетельствует что вертикальные аномалии прикуса чаще встречаются у детей с хроническими заболеваниями;

- жевательная леность и неправильное питание (КС = 0,69) – связь средняя по силе, констатирующая, что нарушение характера и режима питания способствует развитию глубокой и вертикальной дизокклюзии.

У обследованных лиц обеих групп зафиксировано преобладание биопотенциалов жевательных мышц над височными (в среднем РОС MASS = 84,15, РОС TEMP = 67,80), однако, наблюдается асимметричность их активности разной степени.

Сила участия грудино-ключично-сосцевидных мышц в сжатии зубов (РОС SCM) у лиц с вертикальными аномалиями варьировалась от 3,3 до 28,2%, что больше нормальных значений. В среднем сила участия в подгруппе вертикальной дизокклюзии составила 12,96%, в подгруппе глубокой дизокклюзии – 15,04%. Излишняя вовлеченность грудино-ключично-сосцевидных мышц (в среднем CER LOUD = 18,9%) в процесс

жевания свидетельствует о слабости жевательных мышц вследствие вертикальных аномалий окклюзии.

Суммарный потенциал мышц во время жевания (IMPACT MASS) у обследованных лиц с глубокой дизокклюзией значительно ниже (248,60 мкВ), чем в другой подгруппе (417,01 мкВ). Симметричность жевания (SMI) в обеих подгруппах лиц меньше нормы (в среднем 51,84%), что говорит о нескоординированности жевательных движений. Частота жевательных движений (FREQ) у обследованных лиц обеих подгрупп почти одинакова, однако выше нормы и составила 1,45 в подгруппе вертикальной дизокклюзии и 1,47 – в подгруппе глубокой дизокклюзии.

Самую высокую потенциальную суммарную биоэлектрическую активность всех жевательных мышц при максимально сильном произвольном сжатии челюстей (IMPACT CLENCH) наблюдали у лиц с вертикальной дизокклюзией – 1801,36 мкВ, при глубоком перекрытии значение данного параметра меньше – 1683,21 мкВ. Таким образом, увеличенные биопотенциалы жевательной мускулатуры в совокупности с повышенной активностью грудно-ключично-сосцевидных мышц при вертикальной дизокклюзии доказывают тесную связь изменения окклюзионных контактов в переднем и боковом отделах зубных дуг с нарушением функции жевательных мышц.

Значения коэффициента бокового горизонтального вращения нижней челюсти (TORS) оказались в пределах нормы и составили в среднем 8,60% у лиц с глубоким перекрытием, 8,62% – при вертикальной дизокклюзии. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к одностороннему функциональному смещению нижней челюсти у всех обследованных.

Среднее значение коэффициента активности жевательных мышц по сравнению с височными (ATTV) равно 2,12%, что указывает на преобладание активности собственно жевательных мышц и локализации окклюзионного центра на жевательных зубах у всех обследованных.

Выводы

Значительное влияние на возникновение вертикальных аномалий окклюзии оказывают следующие факторы: неправильное питание и жевательная леность, вредные привычки сосания, инфантильный тип глотания, частые ОРЗ в детстве и хронические заболевания. У лиц с вертикальными аномалиями окклюзии наблюдаются отклонения статических и динамических потенциалов жевательной мускулатуры, нескоординированность жевательных движений. Применение статистических методов исследования

с последующей разработкой медико-социальных мероприятий по профилактике зубочелюстных аномалий позволит существенно снизить соответствующую патологию.

Список литературы

1. Айвазян С.А. Прикладная статистика и основы эконометрики / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян. – М.: ЮНИТИ, 1998. – 255 с.
2. Водолацкий В.М. Клиника и комплексное лечение сочетанных форм аномалий окклюзии зубных рядов у детей и подростков: дис. ... д-ра мед. наук. – Ставрополь, 2010. – С. 34–38, 96–102.
3. Факторы риска возникновения зубочелюстных аномалий у детей (обзор литературы) / С.В. Чуйкин, Г.Г. Акатьева, Т.В. Снеткова, Е.Ш. Мухаметова, С.В. Аверьянов, С.А. Гунаева // Проблемы стоматологии. – 2010. – №4. – С. 55–60.
4. Яркин В.В. Определение симптомокомплекса нарушений в зубочелюстно-лицевой системе при асимметрии нижней челюсти у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 85–99.
5. Declan T. Millett, Susan J. Cunningham, Kevin D. O'Brien, Philip E. Benson, et al. Treatment and stability of Class II Division 2 malocclusion in children and adolescents: A systematic review // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2012. – Vol. 142. – P. 159–169
6. Tiziano Baccetti, Lorenzo Franchi, Veronica Giuntini, Caterina Masucci, et al. Early vs late orthodontic treatment of deepbite: A prospective clinical trial in growing subjects // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2012. – Vol. 142. – P. 75–82.

References

1. Ajvazjan S.A. Prikladnaja statistika i osnovy jekonometriki / S.A. Ajvazjan, V.S. Mhitarjan. M.: JuNITI, 1998. 255 p.
2. Vodolackij V.M. Klinika i kompleksnoe lechenie sochetannyh form anomalij okkluzii zubnyh rjadov u detej i podrostkov: Dis. ... dokt. med. nauk / Stavropol, 2010. pp. 34–38, 96–102.
3. Chujkin S.V., Akat'eva G.G., Snetkova T.V., Muhametova E.Sh., Averbjanov S.V., Gunaeva S. A. Faktory riska vozni knovenija zubocheľjustnyh anomalij u detej (obzor literatury) // Problemy stomatologii. 2010. no. 4. pp. 55–60.
4. Jarkin V.V. Opredelenie simptomokompleksa narushenij v zubocheľjustno-licevoj sisteme pri asimmetrii nizhej cheljusti u detej i podrostkov: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. pp. 85–99.
5. Declan T. Millett, Susan J. Cunningham, Kevin D. O'Brien, Philip E. Benson, et al. Treatment and stability of Class II Division 2 malocclusion in children and adolescents: A systematic review // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2012. Vol. 142. pp. 159–169
6. Tiziano Baccetti, Lorenzo Franchi, Veronica Giuntini, Caterina Masucci, et al. Early vs late orthodontic treatment of deepbite: A prospective clinical trial in growing subjects // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2012. Vol. 142. pp. 75–82.

Рецензенты:

Глухова Ю.М., д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии, ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздравсоцразвития России, г. Хабаровск;

Данилов М.А., д.м.н., профессор, зав.кафедрой детской стоматологии и ортодонтии ГБОУ ВПО ПГМА им. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 18.3-008.6:616-003.826:613.25

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТОЗА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Калинкина О.Б., Спиридонова Н.В.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздравоохранения России, Самара, e-mail: Maiorof@mail.ru*

Проведена оценка особенностей течения гестоза у 200 женщин с различной массой тела, взятых методом сплошной выборки с целью изучения влияния избыточной массы тела и ожирения. Проведено комплексное исследование, включающее изучение клинических проявлений гестоза. Были исследованы показатели метаболизма, клинического анализа крови в динамике беременности, а также исходы беременности. Выявлено более раннее начало гестоза у пациенток с ожирением, достоверное повышение показателей артериального давления, максимально выраженное снижение содержания гемоглобина, повышенное содержание эритроцитов, тромбоцитов в первом триместре беременности, максимальное нарастание количества тромбоцитов в третьем триместре, а также увеличение СОЭ во всех триместрах беременности, увеличенное содержание общего билирубина, бета-липопротеидов, фибриногена, активности аспаргатаминотрансферазы, снижение содержания сывороточного железа, холестерина, мочевины, протромбинового индекса у этих женщин в сравнении с пациентками с нормальной массой тела. Кроме того, оценка по шкале Апгар детей у пациенток с ИМТ более 30 и гестозом ниже, чем у беременных с нормальной массой тела.

Ключевые слова: ожирение, беременность, гестоз

PECULIARITIES OF GESTOSIS IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN

Kalinkina O.B., Spiridonova N.V.

The Chair of Obstetrics and Gynaecology of the Institution of Postgraduate Studies of Samara State Medical University Samara, Samara, e-mail: Maiorof@mail.ru

Assessment of the course of preeclampsia in 200 women with different body mass (normal, overweight, obese) was carried out. A complex investigation including observation of clinical manifestation of preeclampsia was performed. The metabolic rate was measured (total concentration of protein, cholesterol, glucose, total bilirubin, direct bilirubin, serum iron, fibrinogen, beta-lipoprotein, glutamyl pyruvic transaminase activity, serum glutamic oxalacetic transaminase activity, prothrombin consumption index), clinical blood test results in the course of pregnancy and pregnancy termination were observed. Compared to patients with normal body mass obese patients showed an earlier beginning of preeclampsia, explicit increase of arterial tension, ultimately explicit decrease of hemoglobin level, increased content of erythrocytes and thrombocytes in the first trimester of pregnancy, ultimate rise of the content of thrombocytes in the third trimester, and increased ESR in all trimesters, heightened content of total bilirubin, beta-lipoprotein, fibrinogen, activity of AST, decrease of serum iron, cholesterol, urea, prothrombin index. Moreover, Apgar score in children of patients with BMI above 30 and preeclampsia is lower than in children of women with normal body mass.

Keywords: obesity, pregnancy, preeclampsia

Гестоз продолжает оставаться одним из частых и грозных осложнений беременности и родов, приводит к нарушению состояния здоровья матери, плода и новорожденного. Согласно одному из распространенных определений, гестоз представляет собой синдром полиорганной недостаточности, возникающий при беременности, в основе которого лежат увеличение проницаемости сосудистой стенки и других мембран и связанные с этим волевические и гемодинамические нарушения [2]. Продолжающемуся увеличению частоты этой патологии способствует рост экстрагенитальных заболеваний в популяции женщин репродуктивного возраста. Это относится к эндокринопатиям, нарушениям обмена веществ, в т.ч. жирового обмена, гипертонической болезни, сахарному диабету, отягощенной наследственности по гестозу, анемии; АФС, генетическим формам тромбофилии: FV-мутация Leiden, мутация Pt и т.д.; гиперхолестеринемии, а также при-

обретенной гипергомоцистеинемии в результате дефицита витаминов группы В; многоплодной беременности и пр. [3].

Этиология гестоза до настоящего времени остается неясной. Вместе с тем продолжают проводиться научные исследования, внося ценный вклад в понимание различных сторон патогенеза этого осложнения. Главной его составляющей является острое повреждение периферической сосудистой системы с нарушением функции клеток эндотелия, дисфункция которых является пусковым механизмом синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), повреждением и нарушением функции тромбоцитов, эритроцитов, развитием гиповолемии, синдрома ДВС, нарушением регионарного кровотока и, как следствие, — прогрессирующим нарушением жизненно важных функций, возникновением полиорганной недостаточности [1, 3, 4, 5]. Гестационная гипертензия и преэклампсия являются наиболее распространенными осложнениями беременности,

возникающими у женщин с ожирением. По данным I. Frederick и соавт. [3] увеличение ИМТ до беременности на единицу способствует повышению риска развития преэклампсии на 8%, и наоборот — снижение ИМТ достоверно сопровождается его уменьшением [3].

Цель нашего исследования — оценить особенности течения гестоза у женщин с ожирением.

Объектами исследования послужили 200 беременных женщин, беременность у которых осложнилась гестозом.

Критериями исключения из исследования послужили: наличие эндокринной патологии (заболевания щитовидной железы, надпочечников, сахарного диабета), профессиональных вредностей, тяжелых соматических заболеваний.

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее оценку особенностей течения гестоза, показателей метаболизма и состояния новорожденного. Определение показателей метаболизма сыворотки крови производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitache-902» фирмы «Roche» с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roche» (Швейцария). Изучали следующие показатели метаболизма: концентрацию общего белка, общего холестерина, креатинина, содержание глюкозы, мочевины, общего билирубина и прямого билирубина, сывороточного железа, фибриногена, бета-липопротеидов, активность аланинаминотрансферазы, активность аспартатаминотрансферазы; определяли протромбиновый индекс в сыворотке крови, показатели клинического анализа крови в динамике беременности.

Для оценки роли нарушения жирового обмена в возникновении гестоза методом сплошной выборки было отобрано 200 историй беременности и родов женщин в возрасте от 20 до 30 лет с гестозом легкой и средней степени тяжести. После оценки индекса массы тела (ИМТ) пациентки были распределены на группы в зависимости от величины показателя. Группу 0 составили пациентки с ИМТ менее 18,5 (16 женщин, 8% от всего числа обследованных), первую группу — 116 (58%) пациенток с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9), во вторую группу вошли 48 пациенток (24%) с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9), в третьей группе было 20 пациенток (2%) с ожирением (ИМТ 30 и более). В группе женщин с ожирением с ИМТ 30–34,9 было 16 пациенток, с ИМТ 35–39,9 — 4 пациентки.

При оценки общей прибавки веса за беременность выявлено достоверное ее сни-

жение с увеличением ИМТ ($12,73 \pm 0,76$ кг — при дефиците массы тела, $12,59 \pm 0,34$ кг — при нормальной массе тела, $10,18 \pm 0,56$ кг при ИМТ 25–29,9; $8,63 \pm 1,16$ кг при ИМТ 30–34,9; $4,63 \pm 2,82$ кг при ИМТ 35 и более, $p < 0,001$).

У пациенток с ожирением отмечалось более раннее начало гестоза, большая его продолжительность. Так, в группе беременных с ИМТ $< 18,5$ гестоз начинался в $29,67 \pm 0,94$ недель гестации, при нормальной массе тела — в $30,25 \pm 0,38$ недель ($p < 0,001$); при ИМТ 25–29,9 достоверно раньше — в $29,11 \pm 0,59$ недель ($p < 0,001$); при ИМТ 30–34,9 — в $28,13 \pm 0,83$ недель ($p < 0,001$); при ИМТ 35 и более — в $26,00 \pm 2,35$ недель гестации ($p < 0,001$).

При анализе показателей артериального давления пациенток, течение беременности у которых осложнилось гестозом, нами выявлено, что у пациенток с избыточной массой тела и ожирением показатели артериального давления (систолического, диастолического, среднего, пульсового) были достоверно выше, чем у беременных без избытка массы тела. Отмечалось достоверное повышение показателей артериального давления у пациенток с ожирением и избыточной массой тела выше нормальных величин, кроме того, имелась прямая корреляция ИМТ с показателями артериального давления. При возрастании степени тяжести гестоза отмечено повышение показателей артериального давления выше нормальных величин уже во втором триместре беременности и дальнейшее их повышение в третьем триместре.

При оценке показателей клинического анализа крови выявлено наиболее выраженное снижение гемоглобина у беременных с ожирением в первом триместре гестации ($\Delta -13,91 \pm 4,15$ г/л — при ожирении, $\Delta - 9,64 \pm 1,18$ г/л — при нормальной массе тела, $p < 0,001$), максимальное количество эритроцитов ($4,36 \pm 0,10 \cdot 10^9$ /л — при ожирении и $4,07 \pm 0,04 \cdot 10^9$ /л — при нормальной массе тела, $p < 0,001$), тромбоцитов ($241,95 \pm 11,77 \cdot 10^9$ /л и $228,23 \pm 4,80 \cdot 10^9$ /л соответственно, $p < 0,001$), максимальное нарастание количества тромбоцитов в третьем триместре ($\Delta - 4,89 \pm 14,09 \cdot 10^9$ /л — при ожирении и $\Delta - 4,45 \pm 5,26 \cdot 10^9$ /л — при нормальной массе тела, $p < 0,001$), а также увеличение СОЭ во всех триместрах беременности с увеличением массы тела.

При оценке показателей метаболизма выявлено, что с увеличением массы тела беременной при гестозе наблюдается увеличенное содержание общего билирубина ($9,17 \pm 0,52$ мкмоль/л — при избыточной массе тела, $9,27 \pm 1,08$ мкмоль/л — при

ИМТ 30–34,9; $12,47 \pm 0,58$ мкмоль/л – при ИМТ 35 и более, $p < 0,001$), фибриногена ($4,30 \pm 0,14$ г/л – при нормальной массе тела, $4,60 \pm 0,23$ г/л – при избыточной массе тела, $p < 0,001$; $5,08 \pm 0,49$ г/л – при ожирении с ИМТ более 35, $p < 0,001$); активности аспаратаминотрансферазы ($16,20 \pm 0,00$ МЕ/л – при дефиците массы тела, $22,04 \pm 2,54$ МЕ/л – при избыточной массе тела, $p < 0,001$; $23,11 \pm 3,09$ МЕ/л при ИМТ 30–34,9; $36,50 \pm 12,50$ МЕ/л – при ожирении с ИМТ более 35, $p < 0,001$); наблюдалось снижение коэффициента де Ритиса (1,3 – при недостаточной массе тела, 1,06 – при нормальной массе тела, 1,09 – при избыточной массе тела, 0,95 – при ожирении первой степени, 0,6 – при ожирении второй степени). У беременных с гестозом с увеличением ИМТ отмечено снижение содержания сывороточного железа ($19,72 \pm 0,91$ мкмоль/л – при нормальной массе тела, $15,01 \pm 2,02$ мкмоль/л – при ожирении, $p < 0,001$), мочевины ($3,17 \pm 0,22$ ммоль/л – при избыточной массе тела, $2,86 \pm 0,22$ ммоль/л – при ИМТ 30–34,9, $p < 0,001$, $2,79 \pm 0,18$ ммоль/л – при ожирении второй степени, $p = 0,002$), холестерина ($5,37 \pm 0,43$ ммоль/л – при нормальной массе тела, $5,01 \pm 0,91$ ммоль/л – при ИМТ 30–34,9, $p = 0,009$; $4,60 \pm 0,54$ ммоль/л – при ожирении второй степени, $p < 0,001$); при этом уровень бета-липопротеидов увеличивался ($0,58 \pm 0,13$ – при нормальной массе тела, $0,64 \pm 0,18$ – при избыточной массе тела, $p = 0,018$; $0,69 \pm 0,17$ – при ожирении, $p = 0,001$). Рассматривая величину протромбинового индекса при гестозе, мы выявили, что с увеличением массы тела беременной индекс снизился с $94,86 \pm 1,19\%$ на 3,4% при ожирении первой степени ($p < 0,001$), на 9,9% при ожирении второй степени ($p = 0,006$).

Нами выявлено, что соотношение масса/длина новорожденного при гестозе выше у пациенток с ожирением ($64,28 \pm 1,83$ – при ожирении, $62,40 \pm 1,15$ – при избыточной массе тела, $59,65 \pm 0,79$ – при нормальной массе тела, $p < 0,001$). Однако чем больше был ИМТ женщины, тем ниже была оценка новорожденных по шкале Апгар ($6,25 \pm 0,75$ баллов – при ИМТ матери 35 и более; $6,35 \pm 0,42$ баллов – при ИМТ от 30–34,9; $6,86 \pm 0,11$ баллов – при нормальной массе тела, $p < 0,001$).

Изучив течение гестоза у женщин с ожирением, можно сделать заключение, что у женщин с ожирением отмечалось более раннее начало гестоза, большая его

продолжительность, с большими цифрами артериального давления, чем у пациенток с нормальной массой тела. Кроме того, у беременных с ожирением оценка новорожденных по шкале Апгар ниже, чем у беременных с нормальной массой тела. Таким образом, ожирение – дополнительный неблагоприятный фактор при беременности, ухудшающий течение метаболических процессов у женщин, что и приводит к более раннему развитию и более тяжелому течению такого осложнения беременности, как гестоз, и ухудшает исход беременности для плода.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Репина М.А. Медицинские и социальные аспекты материнской смертности в регионах Севера-Запада Российской Федерации // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя» (Москва, 2003 г.). – М., 2003. – С. 559–560.
2. Зильбер А.П. Акушерство глазами анестезиолога / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман. – Петрозаводск, 1997. – 392 с.
3. Frederick I.O., Rudra C.B., Miller R.S., Foster J.C., Williams M.A. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia. *Epidemiology*. – 2006 Jul; – №17(4). – P. 428-34. PubMed PMID: 16755262.
4. Thornton Y.S, Smarkola C., Kopacz S.M., Ishoof S.B. // Perinatal outcomes in nutritionally monitored obese pregnant women: a randomized // *J Natl Med Assoc*. – 2009. Jun. – 101(6). – P. 569–77.
5. Vahratian A., Zhang J., Troendle J.F., Savitz D.A., Siega-Riz A.M. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women // *Obstet Gynecol*. – 2004. – Nov.104(5 Pt 1). – P.943–51.

References

1. Aylamazyan E.K., Repina M.A. Mfterialy 5 Rossyyskogoforuma «Matydyeta» (Proc. 5th Rus. Forum «Mother and child»). Moscow, 2003, pp. 559–560.
2. Zilber A.P., Shifman E.M. Akusherstvo glazami anesteziologa [Obstetrics: view of anesthesiologists]. Petrozavodsk, 1998. 392p.
3. Frederick I.O., Rudra C.B., Miller R.S., Foster J.C., Williams M.A. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia. *Epidemiology*. 2006 Jul;17(4):428-34. PubMed PMID: 16755262.
4. Thornton Y.S, Smarkola C., Kopacz S.M., Ishoof S.B. // Perinatal outcomes in nutritionally monitored obese pregnant women: a randomized. *J Natl Med Assoc*. 2009. Jun. 101(6). p. 569–77.
5. Vahratian A., Zhang J., Troendle J.F., Savitz D.A., Siega-Riz A.M. Maternal.

Рецензенты:

Шатунова Е.П., д.м.н., доцент, заведующая отделением гинекологии Клиник СамГМУ, г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ММБУ ГКБ№2 им. Н.А. Семашко, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 24.10.2012.

УДК 617-89.844

СЛУЧАЙ МИГРАЦИИ ПОКРЫТОГО ПИЩЕВОДНОГО СТЕНТА В ПОДВЗДОШНУЮ КИШКУ

Климашевич А.В., Никольский В.И., Богонина О.В., Антонов В.В.

*ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет»,
Пенза, e-mail: cnit@pnzgu.ru*

Наиболее частой патологией пищевода остаются рубцовые стриктуры. Проблема выбора тактики и способа лечения рубцовых стриктур пищевода остается актуальной. В 2007–2010 г. в Пензенской областной клинической больнице внедрена методика временного стентирования пищевода нитиноловыми протезами у 16 пациентов с постоянно рецидивирующей стриктурой пищевода. Одно из серьезных осложнений стентирования пищевода при доброкачественных послеожоговых стриктурах – это миграция протеза в дистальные отделы пищеварительного тракта. У одного больного произошла миграция стента в подвздошную кишку, что потребовало выполнения ряда сложных оперативных вмешательств. Использование визуальной фиксации стента к ушной раковине пациента за нить, выведенную через носовую хоану, позволяет контролировать явление миграции, тем самым снизить риск осложнений и непредсказуемых негативных последствий. Считаем принципиальным использовать для временного стентирования пищевода только полностью покрытые, цельно плетеные конструкции, с обязательной внешней фиксацией. Срок экспозиции стента не более 2 месяцев, либо его, извлечение по необходимости.

Ключевые слова: пищевод, стриктура, стент

THE PHENOMENON OF MIGRATION OF THE ESOPHAGEAL FULLY COATED STENT IN THE ILEUM

Klimashevich A.V., Nikolski V.I., Bogonina O.V., Antonov V.V.

Medical Institute of Penza State University, Penza, e-mail: cnit@pnzgu.ru

The most frequent pathology of the esophagus is postburn cicatricial stricture. The problem of choice of tactics and a method of treating of cicatricial strictures of the esophagus remains relevant. The method of temporary stenting by nitinol stents was performed in 16 patients with permanent recurrent postburn strictures of the esophagus during the period from 2007 to 2010 in Penza Regional Hospital. One of the serious complication of stenting in benign postburns strictures is a migration of the stent in the distal parts of the digestive tract. A migration of the stent in the ileum was observed in 1 patients after stenting. The difficult operative interventions were executed to this patient. The use of visual fixation of the stent to the patient's ear to the cord, derived through the nasal Hwang, allows you to control the phenomenon of migration, thus reducing the risk of complications and unforeseen negative consequences. We believe that the principle should be used for this manipulation only fully coated, whole braided design with mandatory external fixation. The term exposure of stent is not more than 2 months, or if it is required to extract.

Keywords: esophagus, stricture, the stent

В связи с появлением все большего количества агрессивных химических жидкостей, как в быту, так и на предприятиях, остается актуальной проблема лечения больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода [4].

В нашей клинике сосредоточен полувековой опыт лечения больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода. Отработана методика как ортоградного, так и ретроградного форсированного бужирования по ните и струне направителю. Начиная с девяностых годов двадцатого века, внедрена методика временного стентирования пищевода, позволяющая достигать хороших и удовлетворительных результатов в лечении пациентов с доброкачественными стриктурами. В своем арсенале использовали как полимерные стенты самодельных конструкций, так и недавно появившиеся покрытые нитиноловые стенты с памятью формы, предназначенные для восстановления проходимости как при доброкачественных, так и при злокачествен-

ных стриктурах. С 2007 по 2010 год нами установлено 16 нитиноловых стентов. Хотим поделиться клиническим наблюдением осложнения стентирования в результате миграции нитиноловой конструкции.

Больной К., 53 года поступил в экстренном порядке с жалобами на боль в правой подвздошной области, слабость, повышение температуры до фебрильных цифр. В июле 2007 года по неосторожности употребил прижигающую жидкость (уксусную кислоту). Госпитализирован в отделение токсикологии, где проведена дезинтоксикационная терапия, раннее мягкое профилактическое бужирование. Спустя месяц после полученной травмы стал отмечать затруднение прохождения пищи – не проходила полужидкая пища. Обследован – выполнена фиброгастроудоденоскопия, рентгеноскопия с пассажем бария. Диагностирована протяженная стриктура средней и нижней 1/3 пищевода. Госпитализирован в стационар, где выполнено ортоградное форсированное бужирование до максимального размера бужа (№ 40).

В процессе дальнейшего наблюдения больной стал отмечать частые рецидивы заболевания, что требовало проведения поддерживающих курсов бужирования с периодичностью 1 раз в месяц. Во время одной из манипуляций произошла краевая перфорация пищевода, в связи с чем пациент оперирован в экстренном порядке. Выполнена торакотомия, ушивание дефекта пищевода. Наложена гастростома. После стабилизации состояния больной К. выписан домой на реабилитацию.

Пациент обратился в клинику через 3 месяца для восстановления проходимости пищевода. С помощью ретроградной гастрозофаскопии через сформированную гастростому заведен проводник за место стриктуры в пищеводе и выведен через рот. Выполнено ретроградное форсированное бужирование первоначально пучками нитей, затем эластическими бужами.

В процессе дальнейшего наблюдения вновь отмечались частые рецидивы стриктуры (за 6 месяцев, с целью выполнения бужирования, больной госпитализирован 8 раз).

30 сентября 2008 года под рентгенологическим контролем и фиброгастроскопии установлен покрытый нитиноловый стент в зону стриктуры. В ближайшем послеоперационном периоде у пациента отмечалась боль в месте установленного стента, тошнота, позывы на рвоту. Последние купировались самостоятельно в течение 2 суток. Пассажи пищи по желудочно-кишечному тракту восстановился. Больной стал принимать твердую пищу, хлеб.

Ухудшение состояния проявилось 9 ноября 2008 года, когда появилась боль в правой подвздошной области, слабость, повышение температуры. Обратился за медицинской помощью. Объективно состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Живот не вздут, правая его половина отстаёт в акте дыхания, при пальпации мягкой, резко болезненной в правой подвздошной области. Положительные симптомы раздражения брюшины. По данным обзорной рентгенографии стент визуализирован в проекции дистального отдела подвздошной кишки (рис. 1).

В экстренном порядке больной оперирован. Интраоперационно обнаружено, что инородное тело мигрировало из пищевода в подвздошную кишку, минуя желудок, все изгибы двенадцатиперстной кишки, тощую кишку и остановилось в 30 см от илеоцекального угла, вызвав пролежень кишки как в месте нахождения дистального, так и проксимального отдела стента (рис. 2, 3).

Пролежни кишки были ограничены рыхлым инфильтратом, образованным са-

мой кишкой, передней брюшной стенкой и прядью большого сальника. Патологического выпота в свободной брюшной полости не было. Выполнена резекция участка подвздошной кишки со стентом. Сформирован межкишечный анастомоз конец в конец. В послеоперационном периоде пассаж пищи по желудочно-кишечному тракту восстановился. Отмечено нагноение послеоперационной раны, в связи с чем сняты кожные швы. Выполнялись ежедневные санации. На фоне резкого повышения внутрибрюшного давления (интенсивный кашель курильщика) на 6 сутки послеоперационного периода в месте нагноившейся раны открылся высокий несформированный неполный тонкокишечный свищ (раствор метиленового синего, принятый через рот, появлялся в ране через 15 минут). Наложена активная аспирация с целью уменьшения мацерации кожи и формирования трубчатого свища (рис. 4).



Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости

В процессе проводимого лечения нарастали явления водно-электролитных нарушений, в связи с чем 19 декабря больной оперирован повторно с целью предотвращения дальнейших белковых, электролитных потерь и восстановления целостности желудочно-кишечного тракта. Воспалительный процесс в брюшной полости минимальный. Источником кишечного свища является петля тонкой кишки, подпаянная к срединной ране на передней брюшной стенке. При де-

тальной ревизии выявлено, что свищ расположен в одном метре от связки Трейца. Анастомоз на подвздошной кишке состоятелен. Выполнена резекция участка тонкой кишки со свищем и сформирован межкишечный анастомоз конец в конец. Наложены про-

визорные швы на срединную рану передней брюшной стенки. В последующем раны передней брюшной стенки зажили вторичным натяжением. Выписан на амбулаторное лечение к хирургу по месту жительства. Рецидива стриктуры не отмечается.

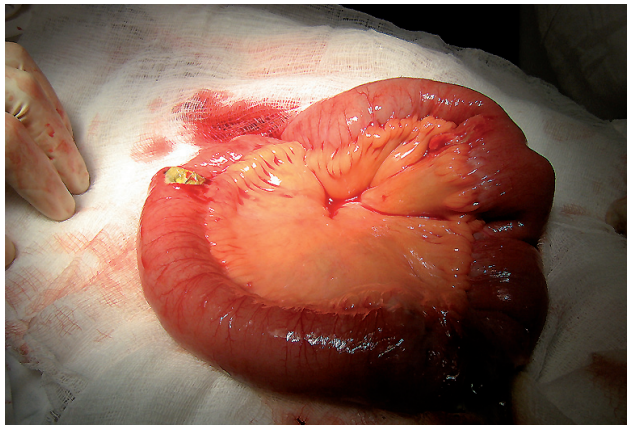


Рис. 2. Пролезни подвздошной кишки, вызванные нитиновым стентом

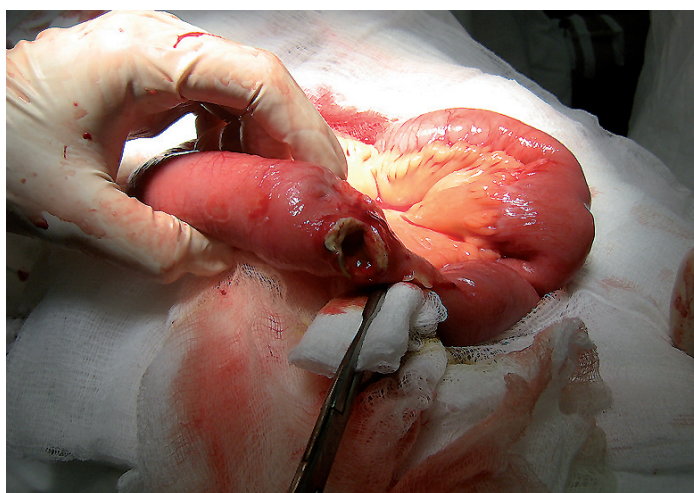


Рис. 3. Пролезень кишки проксимальным концом нитинового стента



Рис. 4. Активная аспирация кишечного содержимого (кожа ограничена пенополиуретановой пеной)

Следует признать, что в данном случае, используя метод временного стентирования доброкачественной постожоговой рубцовой стриктуры пищевода, мы получили серьезное осложнение, потребовавшее выполнения ряда сложных оперативных вмешательств, однако достигнута основная цель лечения – восстановлена проходимость пищевода.

Несмотря на конструктивные особенности стента, предполагающие его нахождение в месте стриктуры за счет фиксации в супрастенотическом расширении, произошла его миграция в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта спустя 40 суток с момента установления.

С целью контроля за смещением стента при доброкачественных стриктурах необходима его фиксация извне (используем нить, выведенную через носовую хоану и фиксированную к уху).

По нашему мнению, не следует полностью отвергать методику временного стентирования пищевода нитиноловыми стентами. Необходимо исключить все возможные негативные последствия стентирования [2, 3]. Учитывая литературные данные [4, 5] и собственный опыт, считаем целесообразным использовать нитиноловые конструкции цельноплетеного строения, полностью покрытые, с обязательной фиксацией извне (с целью осуществления контроля за местонахождением стента), продолжительность экспозиции стента не более 2 месяцев (за этот промежуток времени удастся добиться полной реканализации стриктуры) [4, 5].

Список литературы

1. Баландина И.А., Шилова Ф.А., Сапегина Ф.З. Особенности процесса репарации пищевода после баллонной

дилатации, выполненной в разные сроки с момента химического ожога в эксперименте // *Морфология и патология*. – 2007. – №1. – С. 14–19.

2. Королев М.П., Федотов Л.Е., Смирнов А.А. Эндопротезирование саморасправляющимися металлическими стентами при стенозирующих заболеваниях пищевода // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2010. – Т. 169. – №1. – С. 58–64.

3. Осложнения стентирования у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода / Ф.А. Черноусов, Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева, А.Л. Шестаков // XI съезд хирургов Российской Федерации: материалы съезда. – Волгоград, 2011. – С. 388–389.

4. Lee S.H. Значение эзофагеального стентирования в консервативном лечении стриктур пищевода // *The British journal of Radiology*. – 2001. – № 74. – С. 891–900.

5. Song H.Y., Jung H.Y., Park S.I., Kim S.B., Lee S.H., Kang S.G., et al. Covered retrievable expandable Nitinol stents in patients with benign esophageal strictures: initial experience // *Radiology*. – 2000. – № 217. – P. 551–557.

References

1. Balandina I.A., Shilova F.A., Sapagina F.Z. Morphology and pathology, 2007, no. 1, pp. 14–19.

2. Korolev M.P., Fedotov L.E., Smirnov A.A. Messenger of surgery of a name I.I. Grekova, 2010, vol. 169, no. 1, pp. 58–64.

3. Chernousov F.A., Godzhello E.A., Khrestaleva M.V., Shestakov A.L. XI congress of surgeons of the Russian Federation: congress materials, Volgograd, 2011, pp. 388–389.

4. Lee S.H. The British journal of Radiology, 2001, no. 74, pp. 891–900.

5. Song H.Y., Jung H.Y., Park S.I., Kim S.B., Lee S.H., Kang S.G., et al. Radiology, 2000, no. 217, pp. 551–557.

Рецензенты:

Ивачев А.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Пензенского института усовершенствования врачей (Минобрнауки России), г. Пенза;

Митрошин А.Н., д.м.н., профессор, директор медицинского института Пензенского государственного университета (Минобрнауки России), г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 01.10.2012.

УДК 611.131

АНАТОМИЯ И ТОПОГРАФИЯ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Лященко Д.Н.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Оренбург, e-mail: lyaschenkod@mail.ru

На материале торсов 50 плодов человека обоего пола 16–22 недель развития изучены анатомия и топография легочного ствола в раннем плодном периоде онтогенеза. Для обработки материала был использован комплекс морфологических методов исследования: макромикроскопическое препарирование, метод распилов по Н.И. Пирогову, гистотопографический метод. В результате работы изучены морфометрические характеристики легочного ствола (длина, диаметр, толщина стенки). Кроме того, получены детальные данные по количественной топографии данного сосуда на рассматриваемом этапе пренатального онтогенеза. Выявлены индивидуальные различия в скелетотопии, голотопии легочного ствола, описаны варианты его деления на легочные артерии, показан прирост анатомических параметров на протяжении изученного периода. Полученные данные расширяют представления морфологов о становлении топографической анатомии внутренних органов человека на этапе пренатального онтогенеза.

Ключевые слова: фетальная анатомия, фетальная топография, легочный ствол, плод

ANATOMY AND TOPOGRAPHY OF THE PULMONARY TRUNK OF THE PERSON IN EARLY FETAL PERIOD OF THE ONTOGENESIS

Lyaschenko D.N.

Orenburg Medical State Academy, Orenburg, e-mail: lyaschenkod@mail.ru

On a material of torsos of 50 fetus of the person of 16–22 weeks of development of both sexes the anatomy and topography of a pulmonary trunk in the early fetal period of ontogenesis are studied. For processing of a material the complex of morphological methods of research was used: macromicroscopic preparation, a method dissection according to Pirogov N.I., a gistotopografichesky method. As a result of work morfometrichesky characteristics of a pulmonary trunk (length, diameter, thickness of a wall) are studied. Besides, detailed data on quantitative topography of this vessel at a considered stage prenatal ontogenesis are obtained. Individual distinctions in a skeletotopiya, golotopiya of a pulmonary trunk are revealed, options of its division into pulmonary arteries are described, the gain of anatomic parameters throughout the studied period is shown. The obtained data expand representations of morphologists about formation of topographical anatomy of an internal organs of the person at a stage prenatal ontogenesis.

Keywords: fetal anatomy, fetal topography, a pulmonary trunk, a fetus

Ежегодно в России появляется на свет около 25 тыс. детей с ВПС, половина из них имеет критические пороки, при которых оказание кардиохирургической помощи показано в первые дни, а подчас – в первые часы жизни ребенка [1]. Изучение анатомии врожденных пороков сердца и сосудов, механизмов и причин их формирования основывается на данных по их нормальной фетальной анатомии и топографии. По мнению Г.А. Спириной (2006) [4], изучение анатомии и индивидуальной изменчивости сердца в пренатальном периоде развития является важным звеном для успешного лечения сердечных заболеваний. Несмотря на достаточно большое количество работ по возрастной морфологии сердца и магистральных сосудов, затрагивающих периоды новорожденности, детства, взрослых, исследования, посвященные анатомии и топографии легочного ствола, единичны и разрознены [2, 3, 5, 6]. В связи с этим, целью настоящего исследования стало изучение анатомии и топографии легочного ствола в раннем плодном периоде онтогенеза.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили торсы 50 плодов обоего пола, полученные в результате прерывания беременности по социальным показаниям у здоровых женщин с нормально протекающей беременностью. Весь материал был набран до декабря 2011 г. с соблюдением необходимых этических и юридических мер, принятых в Российской Федерации согласно отечественному законодательству. В работе использованы плоды сроком гестации 16–22 недели, что практически полностью соответствует срокам второго ультразвукового скрининга беременных женщин и раннему плодному периоду онтогенеза. Для обработки материала был использован комплекс морфологических методов исследования: макромикроскопическое препарирование, метод распилов по Н.И. Пирогову, гистотопографический метод. Распилы и гистотопограммы изготавливали в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, гистотопограммы окрашивали по стандартной методике ван Гизона. Предварительным этапом исследования при изготовлении препаратов во всех разделах стало препарирование остистых отростков с уровня C_{IV} до уровня L_{III} с их последующей тщательной маркировкой путем прошивания цветной леской и протоколированием хода работы. Это позволило осуществлять точную скелетотопическую привязку рассматриваемых образований к позвоночнику. Основной, наи-

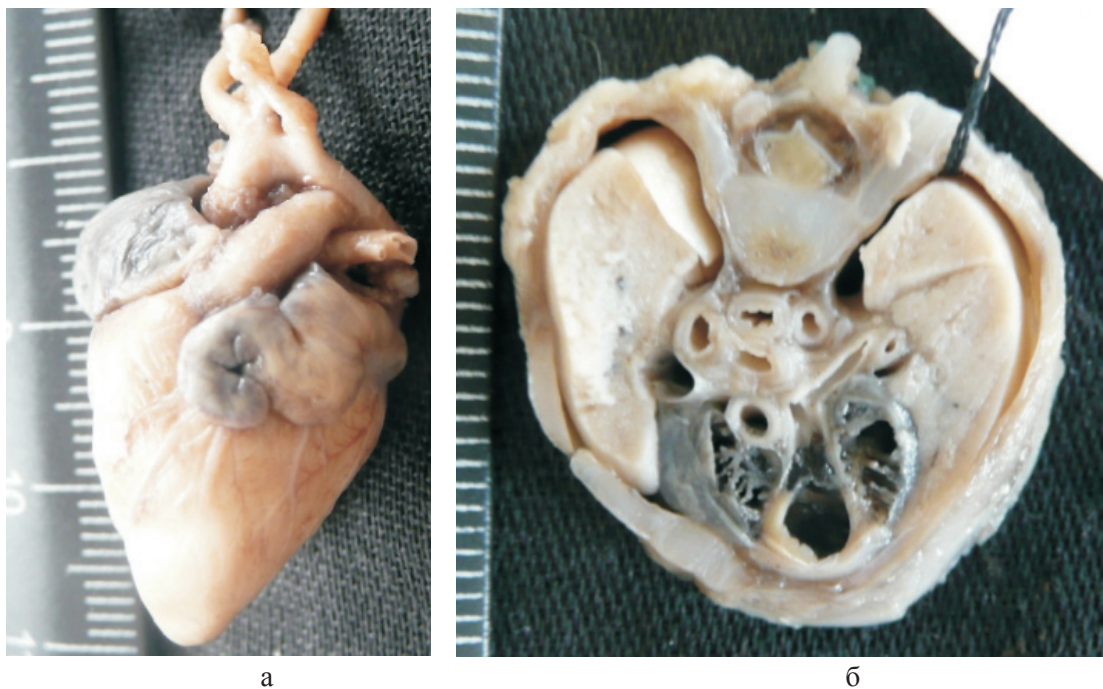
более информативной плоскостью для изготовления пироговских срезов и гистотопограмм при изучении легочного ствола была выбрана горизонтальная. Ряд дополнительных сведений был получен при анализе сагиттальных и фронтальных срезов. На изготовленных препаратах и срезах были изучены анатомия легочного ствола – его переднезадний и поперечный размеры, толщина стенки, длина, а также получены детальные данные по количественной топографии данного сосуда на рассматриваемом этапе пренатального онтогенеза. Все полученные в ходе работы морфометрические данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке с использованием стандартной программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Легочный ствол на рассматриваемом этапе пренатального генеза отчетливо определяется во всех случаях (рисунок). Сосуд обнажается после удаления тимуса и вскрытия перикарда. Легочный ствол, в отличие от восходящей аорты и верхней полой вены, имеет не строго вертикальный ход, поэтому идет спереди назад, снизу вверх с отклонением чуть влево. Как показали изученные

препараты, практически сразу после начала легочный ствол делится на правую и левую легочные артерии, поэтому длина самого сосуда в среднем составила $2,37 \pm 0,01$ мм (диапазон колебаний 1,9–3,49 мм). После бифуркации легочного ствола его конечным отделом, имеющим то же направление и ход, является артериальный проток, впадающий в нисходящую аорту. Переднезадний размер легочного ствола на сроке развития 16–17 недель составил в среднем $2,52 \pm 0,03$ мм, на 22 неделе – $3,88 \pm 0,2$ мм. Поперечный диаметр соответственно был равен $2,34 \pm 0,3$ и $3,7 \pm 0,14$ мм. Толщина стенки сосуда на протяжении рассматриваемого периода несколько увеличивается: с $0,32 \pm 0,01$ до $0,47 \pm 0,01$ мм.

С точки зрения возможной визуализации и оперативного доступа к легочному стволу у плода представляют значительный интерес вопросы его топографии. Последовательно были изучены скелето-, голо-, синтопия и проекционная анатомия легочного ствола на рассматриваемом сроке развития.



Легочный ствол на макропрепарате сердца плода (а) и горизонтальном срезе торса плода по Н.И. Пирогову (б):
а – срок гестации 18–19 недель, пол – женский;
б – срок гестации 22 недели, пол – мужской, уровень Th_{II}, вид сверху

Легочный ствол на данном этапе пренатального онтогенеза располагается в переднем левом квадранте грудной клетки практически на пересечении сагиттальной и фронтальной условных плоскостей. Относительно позвоночника он может отходить

от сердца на уровне от тела Th_{III} до верхнего края Th_V, наиболее часто – на уровне Th_{IV}. Рассматривая голотопию легочного ствола и его проекцию на стенки грудной полости, можно отметить, что на переднюю грудную стенку он проецируется по левому краю

грудины, на заднюю стенку – в проекции левой половины тела соответствующего позвонка, на правую и левую стенки легочный ствол проецируется в промежуток между среднеключичной и передней подмышечной линиями. Сравнение голотопии легочного ствола, регистрируемое на сроке развития 16–17 недель и на сроке 22 недели, показало, что эта позиция топографии для данного сосуда постоянна и не меняется со сроком гестации.

Морфометрические характеристики взаимоотношений легочного ствола со стенками грудной полости свидетельствуют о том, что на протяжении всего рассматриваемого временного периода сосуд более удален от задней стенки: так, среднее расстояние от передней полуокружности легочной артерии до задней грудной стенки составило $21,62 \pm 3,14$ мм, от задней полуокружности – $18,31 \pm 2,86$ мм. В то же время дистанции от передней и задней стенок сосуда до наружной поверхности грудины составили $8,67 \pm 2,14$ и $13,1 \pm 1,97$ мм соответственно. На большую удаленность от правой грудной стенки, чем от левой, указывают и величины средних расстояний между легочным стволом и боковыми стенками грудной полости. Так, слева среднее расстояние между сосудом и наружной поверхностью грудной клетки составило $11,99 \pm 2,18$ мм, тогда как справа этот показатель был равен $16,86 \pm 3,4$ мм. Более точной пространственной ориентации сосудов грудной полости на горизонтальных срезах способствует и привязка их расположения по отношению к телу позвонка. Передняя полуокружность легочного ствола может находиться на расстоянии от $9,28 \pm 1,1$ до $14,37 \pm 3,6$ мм от передней поверхности позвонка соответствующего уровня при среднем показателе $12,4 \pm 3,3$ мм. Соответствующие показатели между задней полуокружностью сосуда и передней поверхностью тела позвонка составили $8,4 \pm 1,6$; $10,53 \pm 1,5$ и $9,3 \pm 0,82$ мм. По отношению к центру тела позвонка соответствующего уровня легочный ствол занимает сектор, ограниченный IX–XI радиусами.

Достаточно сложны и взаимоотношения легочного ствола с окружающими органами и структурами грудной полости. Данный сосуд находится в пределах так называемого «топографо-анатомически сложного уровня» и окружен целым рядом образований. Спереди через перикард к сосуду прилежит тимус, кроме того, спереди справа и слева располагаются начальные отделы соответствующих ушек сердца. Справа от легочного ствола всегда находится восходящая аорта. Анализ взаимоотно-

шений этих сосудов показал, что они могут находиться в тесной близости друг от друга и тогда их стенки соприкасаются, либо отстоять на расстояние от $0,57$ до $2,66$ мм при среднем диастазе $1,2 \pm 0,02$ мм. Сзади от легочного ствола находится его бифуркация и, соответственно, правая и левая легочные артерии, которые отграничивают сосуд от главных бронхов и блуждающих нервов. Сверху над легочным стволом располагается вилочковая железа, снизу – правый желудочек. Проведенная морфометрия синтопических взаимоотношений легочного ствола с окружающими органами грудной полости показала, что среднее расстояние между ним и пищеводом составляет $7,3 \pm 0,8$ мм, между сосудом и нисходящей аортой эта дистанция меньше – $5,77 \pm 0,74$ мм. Легочный ствол отстоит от левого легкого в среднем на $3,87 \pm 0,2$ мм, от правого – на $5,24 \pm 0,3$ мм. Закономерно и более близкое расположение легочного ствола к левому главному бронху: сосуд и бронх удалены на расстояние $4,1 \pm 0,4$ мм, тогда как справа этот показатель значительно больше и составляет $7,25 \pm 0,3$ мм.

При анализе препаратов были выявлены индивидуальные различия в делении легочного ствола на правую и левую легочную артерии. Можно выделить следующие возможные варианты: легочный ствол делится на основные ветви бифуркацией, то есть обе легочные артерии отходят на одном уровне, угол между осями сосудов составляет $87\text{--}90^\circ$, а непосредственным продолжением легочного ствола является артериальный проток. Другим вариантом, более часто встречающимся, является отхождение от легочного ствола сначала правой легочной артерии, на один позвонок выше ответвляется левая легочная артерия, а затем конечным отделом становится артериальный проток. Правая легочная артерия идет слева направо, спереди назад, под углом $15\text{--}21^\circ$ к фронтальной плоскости. Ее длина колеблется от $4,7$ мм (на сроке гестации 16–17 недель) до $9,12$ мм (в группе плодов 22 недель развития), наружный диаметр составляет $0,6\text{--}1,64$ мм (соответственно, в аналогичных возрастных группах). Относительно центра тела позвонка сосуд занимает сектор, ограниченный IX–XI радиусами. Особенностью правой легочной артерии можно считать ее топографию: спереди по своему ходу она соприкасается сначала с восходящей аортой, далее – с верхней полой веной. Сзади артерия граничит с левым и правым главными бронхами. Таким образом правая легочная артерия разграничивает переднюю, сосудистую часть среза грудной полости и заднюю часть, со-

держашую главные бронхи, пищевод, нисходящую аорту и блуждающие нервы. Левая легочная артерия, отойдя от легочного ствола, направляется спереди назад справа налево и под углом 35–39° к сагиттальной плоскости идет к левому легкому. Показатели длины сосуда составили 4,87 мм в начале исследуемого периода и 6,21 мм – в конце. Наружный диаметр соответственно был равен 0,8 и 1,81 мм. Относительно центра тела позвонка сосуд занимает сектор, ограниченный XI–XIII радиусами. Спереди от левой легочной артерии располагается левое ушко сердца, слева – легкое, справа – левый главный бронх, сзади – нисходящая аорта.

Таким образом, в ходе проведенного исследования были получены новые данные, освещающие вопросы анатомии и топографии легочного ствола в раннем плодном периоде онтогенеза. Даны морфометрические характеристики взаимоотношений данного сосуда с окружающими органами. Описаны основные особенности его топографии. Полученные данные расширяют представления морфологов о становлении топографической анатомии внутренних органов человека на этапе пренатального онтогенеза.

Список литературы

1. Беспалова Е.Д. Диагноз до рождения // Медицинская газета. – 2010. – № 79 (от 15 октября).
2. Зурнаджан С.А. Возникновение вариантов топографии легочного ствола и его разветвлений в пренатальном периоде онтогенеза человека // Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1–2. – С. 73.
3. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.

4. Спирина Г.А. Анатомия сердца плодов человека // Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия. – 2006. – Вып. 6. – С. 41–47.

5. Brezinka C. Fetal hemodynamics // J. Perinat. Med. – 2001. – Vol. 29, № 5. – P. 371–380.

6. Wilcox B.R., Cook A.C., Anderson R.N. Surgical anatomy of the heart / Cambridge University Press. – Cambridge, 2004.

References

1. Беспалова Е.Д. Диагноз до рождения // Медицинская газета. 2010. no. 79 (ot 15 oktjabrja).

2. Zurnadzhan S.A. Vozniknovenie variantov topografii legochnogo stvola i ego razvetvlenij v prenatal'nom periode ontogeneza cheloveka // Rossijskie morfoloicheskie vedomosti. 1999. no. 1–2. pp. 73.

3. Mihajlov S.S. Klinicheskaja anatomija serdca. M.: Medicina, 1987. 288 p.

4. Spirina G.A. Anatomija serdca plodov cheloveka // Klinicheskaja anatomija i jeksperimentalnaja hirurgija. 2006. Vyp. 6. pp. 41–47.

5. Brezinka C. Fetal hemodynamics // J. Perinat. Med. 2001. Vol. 29, no. 5. pp. 371–380.

6. Wilcox B.R., Cook A.C., Anderson R.N. Surgical anatomy of the heart / Cambridge University Press. Cambridge, 2004.

Рецензенты:

Чемезов С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Оренбург;

Баландина И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 618.2:616 – 089.5 – 031.83

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Майоров О.Н.*ММБУ МСЧ №4, Самара, e-mail: Maiorof@mail.ru*

С целью выбора наиболее оптимального местного анестетика для эпидуральной анальгезии и анестезии проведен анализ оказания анестезиологического пособия при родоразрешении 72 рожениц. Все роды были обезболены по методу фракционного болюсного введения раствора ропивакаина. В результате исследования выявлено, что использование ропивакаина при проведении обезболивании родов предпочтительно в связи с характерной особенностью данного местного анестетика вызывать дифференцированный сенсорно-моторный блок, что позволяет наряду с обеспечением полноценной анальгезии сохранить двигательную активность роженицы, оказывает благоприятное воздействие на гемодинамику, предупреждает развитие гипервентиляции, способствует коррекции клинических проявлений гестоза и улучшает состояние системы мать – плацента – плод, эффективнее купирует послеоперационную боль, позволяет рано активизировать рожениц, обеспечивает возможность раннего прикладывания новорожденного к груди, уменьшает частоту развития послеоперационного пареза кишечника, снижает частоту легочных осложнений. Применение 0,75% раствора ропивакаина во время операции кесарева сечения во всех случаях позволило добиться высокоэффективного обезболивания и избежать медикаментозной депрессии плода.

Ключевые слова: обезболивание, роды, анестетики

THE USE OF REGIONAL NERVE BLOCKADE IN OBSTETRICS

Mayorov O.N.*Municipal state-financed healthcare institution, Clinic №4, Samara, e-mail: Maiorof@mail.ru*

To find the best available local anesthetic agent for epidural analgesia and anesthesia we analyzed 72 cases of anesthesia given to women in labor. In all cases pain relief was achieved through fractional bolus injections of ropivacaine solution. The research proved application of ropivacaine to be preferable to anaesthetize women in labor due to its peculiar ability to evoke differentiated motor and sensory blockade which doesn't impede patients motion alongside with successful pain relief. It also favorably affects haemodynamics, prevents the development of hyperventilation, helps to correct clinical manifestation of gestosis and improves general condition of maternal-fetal connection, terminates postoperative pain, provides the possibility for early lactation, reduces the risk of development of postoperative enteroparesis and the frequency of pulmonary complications. The use of ropivacaine 0,75% during cesarean section allowed to achieve a remarkably successful pain relief and avoid medicamentous depression of the fetus in all the cases observed.

Keywords: anesthesia, labor, anesthetics

Прежние представления акушеров, включающие обезболивание схваток, за последнее время сильно изменились. Профессиональное равнодушие к болезненным схваткам, мнение о том, что эта боль имеет физиологическое значение, постепенно исчезают. Наряду с этим, уже не вызывает сомнения, что боль в родах является причиной многих серьезных осложнений. Порой, лишь значительные компенсаторные механизмы организма женщины делают возможным преодолеть родовой стресс. Анестезиологическое пособие в акушерской практике призвано, с одной стороны, обеспечить безопасность матери и плода, с другой стороны – добиться качественно-го уровня обезболивания. Эти две, казалось бы, взаимоисключающие задачи решаются анестезиологами и акушерами разных стран на протяжении многих веков, так как боль в родах является одной из самых сильных, которую женщине приходится испытывать в жизни [3].

Положение значительно осложняется, когда резервные возможности матери и маточно-плацентарного кровотока снижены

при беременности высокого риска. Поэтому необходимо тщательно готовить женщину к гестации, обращая внимание на особенности ее организма, гормонального и метаболического статуса [1].

На современный момент одним из наиболее рациональных и достаточно простых методов обезболивания в акушерстве является постоянная эпидуральная анальгезия, вызывающая блокаду чувствительности на уровне T₁₀ – L₁, без угнетения сократительных свойств миометрия, что позволяет использовать ее как у рожениц высокого риска, так и в различных акушерских ситуациях. Правильное применение эпидуральной анальгезии не вызывает увеличения продолжительности родов, частоты оперативного родоразрешения, не оказывает отрицательного влияния на плод [2]. Спинальная анестезия практически стала стандартом обезболивания при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения, с учетом противопоказаний [2, 5].

При проведении эпидуральной анальгезии возникает потребность в местном анестетике, обеспечивающем безопасную

и длительную анестезию с одновременным исключением развития моторного блока, нежелательных гемодинамических реакций и тахифилаксии [3, 6].

Наиболее часто применяемые анестетики – это лидокаин, бупивакаин и ропивакаин. По данным современной литературы и накопленному опыту у лидокаина выявлен прямой нейротоксический эффект, у бупивакаина – кардиотоксический, что ограничивает применение этих препаратов в акушерской анестезиологии [6].

Наибольшей силой действия при незначительной токсичности обладает ропивакаин. Кроме того, преимущества его применения в качестве местного анестетика при эпидуральной анальгезии обеспечивает максимальный сенсорный блок при минимальных двигательных нарушениях и угнетении сократительных свойств миомеритрии (так называемый «раздельный» блок), что особенно важно в акушерстве [4].

Бупивакаин оправдал себя в плане анестезиологического пособия при проведении кесарева сечения. Небольшие дозы (от 10 до 15 мг) не реализуют эффект кардиотоксичности. Анестезия отличается сравнительно медленным началом (до 10 мин от момента введения) и достаточной продолжительностью до 1,5–2 часов [6].

Лидокаин отличается быстрым (до 5 минут) началом действия и небольшой продолжительностью (40–70 минут).

Задачей проведенного исследования явилась оценка эффективности применения ропивакаина в качестве местного анестетика при проведении эпидуральной анальгезии в родах, анестезиологического пособия при операции кесарева сечения.

С целью выбора наиболее оптимального местного анестетика для эпидуральной анальгезии и анестезии в акушерстве нами проведен анализ оказания анестезиологического пособия при родоразрешении 72 рожениц в условиях родильного дома «Близнецы-2000».

Возраст рожениц колебался от 18 до 40 лет. Из них: первородящих – 48, повторнородящих – 26. Срок гестации при родоразрешении варьировал от 36 до 40 недель.

У всех пациенток во время беременности осуществлялась диагностическая и лечебная коррекция экстрагенитальной и акушерской патологии, оценивалось состояние внутриутробного развития плода.

Патология второй половины беременности у пациенток анализируемой группы была следующей: анемия легкой и средней степени тяжести – у 24, гестоз легкой степени – у 17, средней степени тяжести – у 3, угроза прерывания беременности – у 12,

хроническая фетоплацентарная недостаточность – у 22, холестатический гепатоз – у 5. У 24 женщин наблюдалось физиологическое течение беременности.

Самопроизвольные роды произошли у 47 женщин, плановое кесарево сечение – у 21, экстренное кесарево сечение – у 4.

Все роды были обезболены по методу фракционного болюсного введения раствора ропивакаина. Первая доза анестетика вводилась с началом регулярной родовой деятельности, при выраженном болевом синдроме. Пункция эпидурального пространства выполнялась на уровне L1-L2 или L2-L3 по средней линии в положении лежа, с учетом общепринятых правил: катетер вводился на расстояние не более 30 мм, тщательно фиксировался пластырем. После предварительного введения тест-дозы (лидокаин 40–60 мг) ропивакаин в виде 0,2–0,1% раствора вводился в эпидуральное пространство через катетер. Разовая доза препарата находилась в пределах 12–20 мг. От введения больших (до 30 мг) доз препарата, несмотря на литературные данные, мы отказались, потому что трижды наблюдали снижение частоты сердцебиений плода, наступившее в первые 5–10 минут от момента введения препарата в эпидуральное пространство, достигавшее значений 60–80 ударов в минуту в течение 10–15 минут. Во время введения ропивакаина поддерживался постоянный контакт с пациенткой. Мониторирование жизненно важных функций осуществлялось ежеминутно в первые 5 минут, затем каждые 5 минут в течение 30 минут и через каждые 15 минут в последующем. Анальгезия поддерживалась повторными болюсными введениями препарата с учетом акушерской и анестезиологической ситуации. Максимальная часовая доза составила 25 мг. Центральная гемодинамика контролировалась по показателям монитора, с определением ЧСС, значений систолического, диастолического и среднего АД. Сердечная деятельность плода и сократительная активность матки регистрировались при помощи фетального монитора.

Перед началом анестезии все пациентки предъявляли жалобы на схваткообразные болевые ощущения. Во время схватки у всех обследуемых отмечалось умеренное учащение сердечных сокращений на 10–12%, снижение частоты дыхания, имели место вегетативные нарушения, связанные с реакцией организма на боль.

Через 7–12 минут после введения ропивакаина у всех рожениц развивалась типичная картина частичного сегментарного сенсорного блока. Даже если боли полностью не купировались, они становились менее

продолжительными и менее интенсивными. У 100% рожениц анализируемой группы не отмечалась блокада двигательной активности. Согласно данным, полученным нами в ходе исследования, установлено, что постоянный высокий уровень анальгезии при использовании обезболивания в родах сводит до минимума опасность развития нежелательных гемодинамических реакций, способствует стабилизации нарушений гемодинамики у рожениц с гестозом. Ни в одном случае мы не наблюдали снижения систолического давления более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем, необходимости в использовании вазоактивных препаратов в ходе нашей работы не отмечено.

Средняя продолжительность родов у рожениц анализируемой группы составила $6,6 \pm 0,3$ часа. Проводимая эпидуральная анальгезия не нарушала родовой деятельности.

Оценка состояния плода в родах не выявила отрицательного влияния эпидуральной анальгезии на адаптационно-компенсаторные возможности организма плода, что было подтверждено кардиотокографически и оценкой новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, составивших соответственно $7,5 \pm 0,7$ и $8,3 \pm 0,6$ балла. Ни у одного из новорожденных детей не отмечено признаков медикаментозной депрессии.

Ранний послеродовый период обезболивался введением 50–75 мг 0,75% раствора ропивакаина. Этой дозы было достаточно для обезболивания любых акушерских манипуляций. В данном случае развивался и частичный моторный блок, что облегчало проводимые лечебные мероприятия.

При обезболивании операции кесарева сечения в плановом порядке на сегодняшний день оптимальным является проведение спинномозговой анестезии, что обусловлено ее преимуществами (быстрота наступления эффекта, более выраженный моторный и сенсорный блок, простота выполнения и др.). Наиболее часто применяемый препарат – бупивакаин в дозе 10–15 мг.

При экстренном абдоминальном родоразрешении, исходя из наших наблюдений, эпидуральное введение в уже имеющийся катетер 150 мг 0,75% ропивакаина создавало оптимальные условия для проведения операции. Действие препарата развивалось в течение приблизительно 10–15 минут, продолжительность обезболивания была управляемой, в отличие от спинномозговой анестезии. Отмечено также более мяг-

кое влияние на гемодинамику, в отличие от субдурального введения препарата. Кроме того, учитывая кардиотоксический эффект маркаина, методика эпидурального обезболивания ропивакаином является более безопасной у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что в случае перехода на кесарево сечение необходима уверенность, что эпидуральный катетер стоит правильно: в течение эпидуральной анальгезии необходимо контролировать качество обезболивания схваток и симметричность. В сомнительных случаях лучше перейти к спинномозговой анестезии или наркозу.

Выводы

Использование ропивакаина при проведении обезболивания родов предпочтительно в связи с характерной особенностью данного местного анестетика вызывать дифференцированный сенсорно-моторный блок, что позволяет наряду с обеспечением полноценной анальгезии сохранить двигательную активность роженицы.

Создание полноценной анальгезии во время родов при использовании ропивакаина оказывает благоприятное воздействие на гемодинамику, предупреждает развитие гипервентиляции, способствует коррекции клинических проявлений гестоза и улучшает состояние системы мать – плацента – плод.

Применение 0,75% раствора ропивакаина во время операции кесарева сечения во всех случаях позволило добиться высокоэффективного обезболивания и избежать медикаментозной депрессии плода.

Эпидуральная анальгезия раствором ропивакаина (2 мг/мл) намного эффективнее купирует послеоперационную боль, позволяет рано активизировать рожениц, обеспечивает возможность раннего прикладывания новорожденного к груди, уменьшает частоту развития послеоперационного пареза кишечника, снижает частоту легочных осложнений. В целом это способствует реабилитации рожениц в оптимальные сроки после операции.

Список литературы

1. Калинкина О.Б., Мельников В.А. Профилактика осложнений гестации у женщин с синдромом поликистозных яичников / Врач. – 2009. – №8. – С. 51–53.
2. Спиридонова Н.В. Гестоз: особенности метаболизма, взаимосвязь с групповой принадлежностью крови, патогенетически обоснованная профилактика и лечение. – М.: Известия, 2007. – 228 с.

3. Geffin B., Shapiro L. Sinus bradycardia and asystole during spinal and epidural anesthesia: a report of 13 cases // *J. Clin. Anesth.* – 1998. – №10. – P. 278–285.

4. Godraten W., Van Aken H. A century of regional analgesia in obstetrics // *Anesth. Analg.* – 2000. – P. 91.

5. Hogan Q.N., Abram S.E. Neural Blockade for Diagnosis and Prognosis // *Anesthesiology.* – 1997. – №86. – P. 216–241.

6. Kathrivel S. Effect of intrathecal ketamine added to bupivacain for spinal anesthesia // *Anesthesia.* – 2000. – № 55(9). – P. 899–904.

4. Godraten W., Van Aken H. A century of regional analgesia in obstetrics // *Anesth. Analg.* 2000. pp. 91.

5. Hogan Q.N., Abram S.E. Neural Blockade for Diagnosis and Prognosis // *Anesthesiology.* 1997. no. 86. pp. 216–241.

6. Kathrivel S. Effect of intrathecal ketamine added to bupivacain for spinal anesthesia // *Anesthesia.* 2000. no. 55(9). pp. 899–904.

References

1. Kalinkina O.B., Melnicov B.A. *Vrach Doctor.* 2009. no. 8. pp. 51–53.

2. Spiridonova N.V. *Gestos: osobennosti metabolizma vzaimisvyaz s gruppovoy prinadleznostyu krovy patogenetichesky obosnovannaya profilaktika i lechenie (Preeclampsia: methabolic peculiarties, correlation to the blood group, pathogenetically justified prevention and correction)*, Moscow, Izvestiya Press, 2007. 228 p.

3. Geffin B., Shapiro L. Sinus bradycardia and asystole during spinal and epidural anesthesia: a report of 13 cases // *J. Clin. Anesth.* 1998. no. 10. pp. 278–285.

Рецензенты:

Труханова И.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ММБУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 18.10.2012.

УДК 616.31

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ ПЛАСТИНОЧНЫМИ И БЮГЕЛЬНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ПРИ ЧАСТИЧНОЙ АДЕНТИИ

Максюков С.Ю., Беликова Е.С., Иванов А.С., Борзилов А.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: sunny1611@mail.ru

В статье на 102 пациентах было изучено состояние костной ткани челюстей в отдаленный период повторного протезирования зубов с помощью бюгельных и съемных пластиночных протезов. Перед повторным протезированием, а также через 6 и 12 месяцев после ортопедического лечения исследовали состояние костной ткани альвеолярных отростков челюстей с помощью индекса Фукса, рентгенологического и мандибулярно-кортикального индекса. Индекс Фукса при использовании съемных пластиночных протезов был ниже по сравнению с аналогичным показателем у пациентов при бюгельном протезировании через 6 и 12 месяцев, соответственно, на 5,8 и 11,5%. В течение первого года после бюгельного протезирования выраженность деструкции костной ткани альвеолярного отростка достоверно не изменялась. Атрофия костной ткани челюстей по мере использования протезов была характерна только для съемных пластиночных зубочелюстных конструкций. Полученная рентгенологическая оценка результатов повторного протезирования зубов свидетельствует о более эффективной эксплуатации бюгельных протезов по сравнению со съемными пластиночными.

Ключевые слова: повторное протезирование зубов, съемные протезы, атрофия альвеолярного отростка

CONDITION OF THE BASIC TEETH AND PROSTHETIC LAYING DOWN AFTER THE REPEATED PROSTHETIC REPAIR DEMOUNTABLE PROSTHESES

Maksyukov S.Y., Belikova E.S., Ivanov A.S., Borzilov A.V.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: sunny1611@mail.ru

In the article on 102 patients examined the condition of the bone tissue of jaws in the remote period of repeated prosthetics using clasp and removable laminar prosthetic. Before replacement, as well as 6 and 12 months after the orthopedic treatment investigated the condition of the bone tissue of alveolar processes of the jaws using the index Fuchs, radiological and mandibular-cortical index. Index of Fuchs by using removable laminar prostheses was lower compared with the patients with clasp prosthetic through 6 and 12 months, respectively, at 5,8 and 11,5%. During the first year after the partial denture severity of alveolar bone destruction is not changed. Jaw bone atrophy as the prostheses was characteristic only for removable laminar dento-maxillary structures. The received x-ray evaluation of the prosthetics again proves more effective exploitation model casting dentures compared with removable laminar.

Keywords: repeated dental prosthetics, removable dentures, alveolar atrophy

Рентгенологическое исследование является одним из основных методов оценки эффективности проведенного ортопедического стоматологического лечения, поскольку позволяет изучить характер поражения альвеолярной части челюстей, степень деструкции костной ткани [4]. Костная ткань является активной метаболической системой, которая постоянно самообновляется за счет процессов резорбции и остеогенеза [3, 6]. Под влиянием протезирования, особенно повторного, костная ткань подвергается ремоделированию [2, 5]. При ношении съемных протезов возникает постепенная атрофия костной ткани под слизистой оболочкой, уменьшается высота альвеолярных отростков челюстей. Чем больше величина давления, передаваемого от съемного протеза на поверхность слизистой, тем выше степень атрофии [1]. Оценка ремоделирования альвеолярных отростков челюстей с помощью рентгенологических методов при использовании различных зубочелюстных конструкций поможет оценить их эффективность.

Целью работы явилось изучение атрофии костной ткани челюстей в отдаленный период повторного протезирования зубов с помощью бюгельных и съемных пластиночных протезов.

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано и получило повторное ортопедическое лечение 102 пациента с частичной адентией. В зависимости от организации съемного протезирования были выделены две группы больных. В 1-й группе больных ($n = 35$) были использованы бюгельные протезы с кламмерным креплением, а во 2 группе ($n = 67$) – съемные пластиночные протезы. В 1-й группе было 16 (45,7%) мужчин и 19 (54,3%) женщин. Во 2-й группе мужчин было 32 (47,8%), а женщин – 35 (52,2%). Возраст больных 1-й группы варьировал от 37 до 68 лет, в среднем составил $52,9 \pm 2,41$ лет. Во 2-й группе возраст больных находился в диапазоне от 44 до 72 лет, в среднем составил $57,7 \pm 2,76$ лет.

Критериями включения больных в исследование были: частичная адентия, возраст менее 75 лет, период между первичным и повторным протезированием 3 года и более, показания для съемного протезирования, отсутствие тяжелых соматических заболеваний.

ний – сердечной недостаточности, почечной недостаточности, гепатитов, острой сосудистой патологии.

Перед повторным протезированием, а также через 6 и 12 месяцев после ортопедического лечения съемными протезами исследовали состояние костной ткани альвеолярных отростков челюстей. Для количественной оценки степени резорбции альвеолярной части нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти использовали индексы деструкции альвеолярной кости – индекс Фукса и рентгенологический индекс. С помощью *индекса Фукса* определяли степень резорбции межальвеолярных перегородок относительно длины корня зуба. Величину деструкции костной ткани альвеолярной части по отношению к общей длине корня зуба оценивали с по-

мощью *рентгенологического индекса (X-ray index)*. Для количественной и качественной характеристики кортикального слоя нижней челюсти использовали индекс МСІ (мандибулярно-кортикальный индекс) по Klemetti E. с соавт. (1994).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика индекса Фукса после повторного протезирования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика индекса Фукса (общий показатель для верхней и нижней челюстей) после повторного протезирования

Группа	До протезирования	Сроки после повторного протезирования	
		6 мес.	12 мес.
1-я (n = 35)	0,71 ± 0,13	0,73 ± 0,09	0,68 ± 0,14
2-я (n = 67)	0,74 ± 0,08	0,69 ± 0,12*	0,61 ± 0,11*
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению с исходным показателем при $p < 0,05$.

В 1-й группе убыль костной ткани межальвеолярных перегородок оставшихся зубов относительно длины корня достоверно не изменялась и соответствовала резорбции костной ткани до 1/3 длины корня. Во 2-й группе индекс Фукса снижался: через 6 мес. с $0,74 \pm 0,08$ до $0,69 \pm 0,12$, а к 12 мес. – до $0,61 \pm 0,11$. При этом снижение индекса

Фукса было статистически значимым. Убыль костной ткани межальвеолярных перегородок во 2-й группе в динамике наблюдения обусловила межгрупповое различие показателей: индекс Фукса во 2-й группе был ниже по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе: через 6 мес. на 5,8% ($p < 0,05$), а через 12 мес. – на 11,5% ($p < 0,05$) (рис. 1).

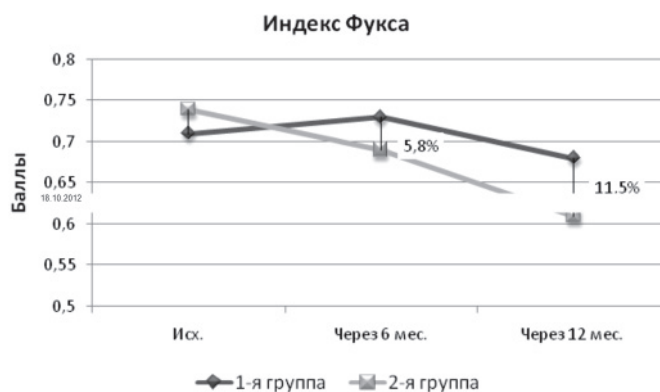


Рис. 1. Динамика индекса Фукса после повторного протезирования. Вертикальной линией обозначен коридор колебаний

Динамика рентгенологического индекса после повторного протезирования на верхней и нижней челюстях представлена в табл. 2.

Исходно у больных 1-й группы общий рентгенологический индекс для двух челюстей составил $1,57 \pm 0,14$, что составляет в среднем 57% убыли костной ткани от общей высоты альвеолярного отростка.

В течение первого года после протезирования бюгельными протезами выраженность деструкции костной ткани альвеолярного отростка достоверно не изменялась.

Во 2-й группе рентгенологический индекс после протезирования повышался только на верхней челюсти: через 6 мес. с $1,60 \pm 0,11$ до $1,65 \pm 0,12$, через 12 мес. –

до $1,68 \pm 0,08$. Это явилось причиной достоверного повышения и общего показателя для двух челюстей. У больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой рентгенологи-

ческий индекс для двух челюстей был статистически значимо выше на 2,6 и 4,5%, соответственно, через 6 и 12 мес. после протезирования (рис. 2).

Таблица 2

Динамика рентгенологического индекса после повторного протезирования

Группа	Челюсть	До протезирования	Сроки после повторного протезирования	
			6 мес.	12 мес.
1-я (n = 35)	Верхняя челюсть	$1,61 \pm 0,09$	$1,60 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,13$
	Нижняя челюсть	$1,52 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,08$	$1,47 \pm 0,11$
	Общий показатель	$1,57 \pm 0,14$	$1,55 \pm 0,13$	$1,54 \pm 0,12$
2-я (n = 67)	Верхняя челюсть	$1,60 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,12^*$	$1,68 \pm 0,08^*$
	Нижняя челюсть	$1,51 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,07$	$1,54 \pm 0,08$
	Общий показатель	$1,55 \pm 0,06$	$1,59 \pm 0,09^*$	$1,61 \pm 0,13^*$
p_{1-2}	Верхняя челюсть	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
p_{1-2}	Нижняя челюсть	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
p_{1-2}	Общий показатель	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению с исходным показателем при $p < 0,05$.

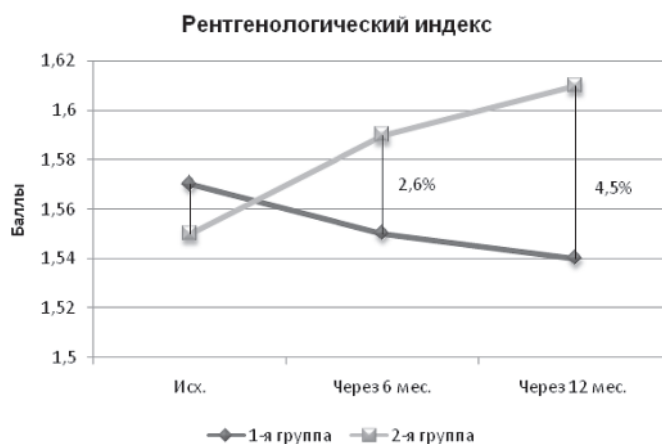


Рис. 2. Динамика рентгенологического индекса после повторного протезирования. Вертикальной линией обозначен коридор колебаний

Следовательно, атрофия костной ткани челюстей по мере использования протезов была характерна только для съемных пластиночных зубочелюстных конструкций.

Динамика кортикального индекса МСИ после повторного протезирования представлена в табл. 3.

Таблица 3

Динамика кортикального индекса МСИ после повторного протезирования

Группа	До протезирования	Сроки после повторного протезирования	
		6 мес.	12 мес.
1-я (n = 35)	$0,50 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,01$
2-я (n = 67)	$0,51 \pm 0,04$	$0,50 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,03$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Анализ данных табл. 3 показал, что состояние кортикального слоя нижней челюсти у больных 1-й и 2-й групп по мере пользования съемными протезами не изменялось.

Итак, рентгенологическая оценка результатов повторного протезирования съемными протезами при частичной адентии позволила сделать вывод о более выраженной эффективности бюгельных протезов ввиду отсутствия прогрессирования атрофии костной ткани челюстей и ее наличия при использовании съемных пластиночных протезов.

Вывод

При повторном протезировании бюгельными протезами в отличие от использования съемных пластиночных протезов убыль костной ткани межальвеолярных перегородо-

док, атрофия костной ткани челюстей выражена меньше, что свидетельствует в пользу более эффективного функционирования бюгельного протезирования.

Список литературы

1. Амхадова М.А., Рабухина Н.А., Кулаков А.А. Современные подходы к обследованию и оперативному лечению пациентов со значительной атрофией челюстей // *Стоматология*. – 2005. – №1. – С. 41–43.
2. Козлова М.В., Панин А.М., Мкртумян А.М. Ремоделирование при атрофии альвеолярной части челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом // *Клиническая геронтология*. – 2008. – №2(14). – С. 30–34.
3. Темерханов Ф.Т., Анастасов А.Н. Восстановление объема костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти при подготовке больного к дентальной имплантации // *Клиническая имплантология и стоматология*. – 2002. – №1–2. – С. 26–27.
4. Рыжова И.П., Милова Е.В. Оценка динамического состояния костной ткани челюстей по результатам ортопантомографического исследования // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журн. практической и теоретической биологии и медицины*. – 2005. – Т.5, №4. – С. 770–772.
5. Davis D. Крепление съемных протезов // *Новое в стоматологии*. – 2005. – №6. – С. 52–54.
6. Mehlisch D.R., Taylor T.D. Collagen-hydroxylapatite implant for augmenting deficient alveolar ridges: Twellvee-

month clinical data // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 1988. – V. 46. – № 10. – pp. 839–849.

References

1. Amhadova M.A., Rabuhina N.A., Kulakov A.A. *Stomatologija*. 2005, no. 1, pp. 41–43.
2. Kozlova M.V., Panin A.M., Mkrumjan A.M. *Klinicheskaja gerontologija*. 2008, no. 2(14), pp. 30–34.
3. Temerhanov F.T., Anastasov A.N. *Klinicheskaja implantologija i stomatologija*. 2002, no. 1–2, pp. 26–27.
4. Ryzhova I.P., Milova E.V. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. Zhurn. prakticheskoi i teoreticheskoi biologii i mediciny*. 2005, vol. 5, no. 4, pp. 770–772.
5. Davis D. *Novoe v stomatologii*. 2005, no. 6, pp. 52–54.
6. Mehlisch D.R., Taylor T.D. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1988, vol. 46, no. 10, pp. 839–849.

Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону;

Демидов Ю.Н., д.м.н., директор Клиники имплантологии, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616.127-08

ИНТРАКОРОНАРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КАК СПОСОБ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА

Мухамадияров Р.А., Веремеев А.В., Журавлева И.Ю.

ФГБУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН,
Кемерово, e-mail: rem57@rambler.ru

В работе изучено влияние липосомальных препаратов различного состава на сократительную активность изолированного сердца крыс при гипотермической ишемии. Липосомы готовили из смеси лецитина и холестерина в молярном отношении 7:5 методом экструзии. В состав липосом включали препараты антиоксидантов (восстановленный глутатион, супероксиддисмутазу и альфа-токоферол) и макроэргические фосфаты (АТФ и креатинфосфат). Сердца перфузировали по Langendorff, а затем по Nilley. После 15-минутной адаптации сердец к условиям перфузии воспроизводили 30-минутную гипотермическую (14°C) ишемию низкого потока (low-flow ischemia) с гипоперфузией физиологическим раствором, липосомами или свободными макроэргическими фосфатами. После ишемии проводили реперфузию. Регистрировали минутный объем сердца и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в оттекающем перфузате. Показано, что после ишемии без применения липосом происходит полное угнетение насосной функции сердца и цитоллиз кардиомиоцитов. При введении липосом с макроэргическими фосфатами наблюдалось частичное (30%) восстановление насосной функции и снижение выхода ЛДГ. После введения липосом с антиоксидантами объем сердечного выброса восстанавливался на 66% от исходного значения, при минимальных структурных повреждениях кардиомиоцитов. Гипоперфузия макроэргическими фосфатами (2% АТФ + 2% креатинфосфата в физиологическом растворе) также приводила к частичному восстановлению насосной функции миокарда и улучшению структурной сохранности кардиомиоцитов. Однако эффект от введения липосом с макроэргическими фосфатами был хуже, чем при использовании липосом с антиоксидантами.

Ключевые слова: липосомы, миокард, ишемия, реперфузия

INTRACORONARY INJECTION LIPOSOMAL PREPARATIONS IN CONDITIONS OF HYPOTHERMIC ISCHEMIA AS A METHOD INTRAOPERATIVE MYOCARDIAL PROTECTION

Mukhamidiarov R.A., Veremeev A.V., Zhuravleva I.Y.

Scientific research institute of complex problems of cardiovascular diseases FROM the Russian Academy
of Medical Science, Kemerovo, e-mail: rem57@rambler.ru

We studied the effect of different liposomal composites on the contractile activity of isolated rat hearts under condition of hypothermic ischemia. Liposomes were prepared using the extrusion method; lecithin and cholesterol were mixed in the ratio of 7:5. The liposomes included antioxidants (reduced glutathione, superoxide dismutase and alpha-tocopherol) and macroergic phosphates (ATP and phosphocreatine). Rat hearts were perfused according to Langendorff, and thereafter, they were perfused according to Nille. After adaptation of hearts to the condition of perfusion (15 min), we created a hypothermic (14°C) low-flow ischemia in hypoperfusion with physiologic saline, liposomes and macroergic free radicals for 30 minutes. Thereafter, ischemia reperfusion was performed. We measured cardiac output and lactate dehydrogenase (LDH) activity in the perfusate effluent. Complete inhibition of the pumping function of the heart and cytolysis of cardiomyocytes were observed after ischemia without application of liposomes. Cytolysis of cardiomyocytes was evaluated by LDH activity in the perfusate effluent. We found that injection of liposomes with macroergic phosphates resulted in partial (30%) recovery of pumping function and reduction of LDH release. In addition, we indicated that introduction of liposomes with antioxidants led to 66% recovery of the volume of cardiac output at minimal structural damage to cardiomyocytes. Hypoperfusion with macroergic phosphates (2% ATP + 2% phosphocreatine in physiologic saline) also led to a partial recovery of the myocardium and improvement of cardiomyocytes structural safety. However, the effect of macroergic phosphates was less evident in comparison with liposomes containing antioxidants.

Keywords: liposomes, myocardium, ischemia, reperfusion

В современной кардиохирургии широкое применение получило использование гипотермии, как наиболее доступного способа интраоперационной защиты ишемизированного миокарда. Однако данная технология является далеко не идеальной. Энергетический метаболизм после возобновления кровообращения и выхода из состояния искусственной гибернации не успевает восстановиться в полном объеме. Тем самым провоцируется энергетический сдвиг, перенасыщение кардиомиоцитов ионами кальция, что в конечном итоге приводит к функ-

циональной несостоятельности миокарда [7, 9, 10, 11, 12]. Также остается открытым вопрос о неконтролируемом выходе сердца из состояния гипотермии через фибрилляцию желудочков [12, 13, 4, 6, 10, 16]. Таким образом, является актуальным поиск новых способов интраоперационной защиты миокарда как через фармакологическое воздействие, так и в комплексе с другими методами. Перспективным способом снижения ишемических и реперфузионных повреждений является использование фармакологических препаратов, обеспечиваю-

щих восстановление энергетического пула клеток, дезактивация процессов липопероксидации и сохранность эндотелия сосудов [3, 5, 8, 13, 16]. В качестве таких препаратов могут быть использованы экзогенные макроэргические фосфаты и антиоксиданты [5, 13]. Однако эти вещества в свободной форме слабо проникают через клеточную мембрану. Решением данной проблемы может стать использование липосом, как контейнеров для адресной доставки лекарственного средства внутрь кардиомиоцитов, что обеспечивает значительное снижение действующих концентраций [2, 5]. Для целей фармакологической ишемической кардиопротекции важнейшим свойством липосом является их способность накапливаться в зоне инфаркта и осуществлять транспорт внутрь клеток [2, 5, 14, 15].

В данном исследовании была проведена оценка функциональной состоятельности миокарда после гипотермической ишемии и последующей реперфузии и возможности коррекции ишемических повреждений липосомальными препаратами антиоксидантов и макроэргических фосфатов.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на 40 крысах самцах популяции Вистар с массой тела 250–300 г. Под

тиопенталовым наркозом животным быстро вскрывали грудную клетку, извлекали сердце и фиксировали его на аортальной канюле перфузионной системы. Перфузионная среда представляла собой раствор Krebsa-Хензельяита, оксигенированный смесью 95% O₂ и 5% CO₂ (pO₂ = 450–550 мм рт. ст., pH = 7,4). После 15-минутной адаптирующей коронарной перфузии по методу Langendorff переходили на 15-минутную антеградную левопредсердную перфузию по Nilley в нормальном гемодинамическом режиме. При антеградной перфузии с 10 по 15 минуте из общего объема оттекающего перфузата отбирали аликвоту для определения активности лактатдегидрогеназы.

На 15 минуте антеградной перфузии измеряли величину коронарного протока и аортального выброса при сопротивлении перфузата 80 мм водного столба. После чего все исследуемые сердца были подвергнуты 60-минутной ишемии при температуре 14°C. Во время тотальной ишемии через аортальную канюлю сердца проводили гипоперфузию со скоростью 0,1 мл/мин раствором аденозинтрифосфата и креатинфосфата (2%АТФ + 2%КФ) или липосомальными препаратами антиоксидантов (супероксиддисмутазы, каталазы, альфа-токоферол (ЛП-АО)) или макроэргических фосфатов (ЛП-МЭФ). Липосомальные композиции получали по методике, описанной ранее [3], с использованием экструдера (Lipex Biomembranes, Canada). Размер пор мембран поликарбонатного фильтра составлял 50 нм, количество циклов экстракции – 20. Состав внутренней водной и липидной фаз липосом показан в таблице. Не включившиеся в липосомы препараты удаляли методом гель-фильтрации через колонку с Sepharose 4В.

Состав липосомальных композиций, использованных в эксперименте

Вид липосом	Липидная фаза		Внутренняя фаза
	Состав	Молярное соотношение	
ЛП-МЭФ	ФХ:Х	7:5	0,9%NaCl + 2%КФ + 2%АТФ
ЛП-АО	ФХ:Х:αТФ	7:5:0,5	0,9% NaCl + 2 мг/мл СОД + 2 мМ ГТ

Примечания:

ФХ – яичный фосфатидилхолин; Х – холестерин; КФ – креатинфосфат; αТФ – α-токоферол; СОД – супероксиддисмутазы; ГТ – восстановленный глутатион. ПЛ – «пустые» липосомы; ЭЛ – «энергетические» липосомы; АЛ – «антиоксидантные» липосомы.

Контрольной группой служили сердца, в которые вместо препаратов вводили физиологический раствор. Скорость гипоперфузии во время ишемии во всех группах составляла 0,1 мл/мин при концентрации липидов в липосомальных композициях 10 мг/мл. После этого сердца реперфузировали 15 мин по Langendorff, регистрируя каждые 5 мин показатели коронарного потока. Из общего объема оттекающего от сердца перфузата отбирали аликвоту для определения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (DiaSys, Германия). Затем переходили на 15 мин антеградную перфузию по Neelley для изучения минутного объема.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. В качестве критерия сравнения выбирали дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования насосной функции изолированного сердца в до- и постишемическом периоде позволили выявить следующие закономерности. Исходный минутный объем сердца был одинаковым во всех четырех группах и составил 53–60 мл/мин (рис. 1). Однако постишемическая реперфузия продемонстрировала существенные различия между исследованными группами. Так, насосная функция полностью отсутствовала у сердец контрольной группы. При реперфузии по Langendorff коронарный проток у этих сердец крыс был сохранен, хотя и снижен на 30% по сравнению с дру-

гими группами. Однако при переводе на антеградную перфузию сократимость миокарда была недостаточной для преодоления периферического сопротивления и насосная функция отсутствовала. При этом необходимо учитывать, что ишемический режим, избранный в данном эксперименте, не был слишком жестким – гипотермия при 14°C является оптимальной для сохранения структурной и функциональной активности миокарда [1, 8]. С другой стороны, оптимальное сохранение функции наблюдали в сердцах, защищаемых в ишемическом периоде липосомами, содержащими в мембранной фазе α -токоферол, а в водной – супероксиддисмутазу и восстановленный глутатион. Эти сердца при переходе на антеградную реперфузию по Neelley

восстанавливали показатели МОС на 70% от исходных значений и сохраняли стабильные значения на протяжении всего периода реперфузии.

В сердцах, защищаемых во время ишемии свободными макроэргическими фосфатами, а также их липосомальной формой, наблюдали восстановление насосной функции на 48 и 31% соответственно. Однако эти показатели имели в дальнейшем тенденцию к снижению и к 15-й минуте реперфузии по Neelley составили 33 и 20% от исходного соответственно. Необходимо отметить, что сердца, защищаемые липосомальной формой АТФ и КФ, демонстрировали достоверно ($p < 0,05$) худшую насосную функцию, чем при использовании свободной формы макроэргических фосфатов.

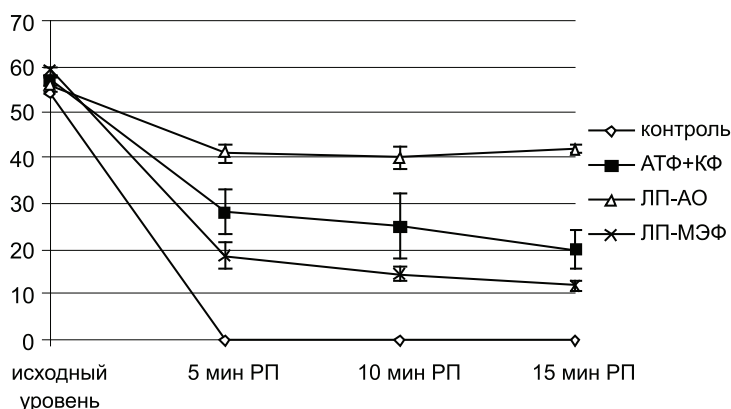


Рис. 1. Изменение минутного объема сердца в реперфузионном периоде после 60-минутной тотальной ишемии при 14°C. В течение ишемии проводилась гипоперфузия исследуемыми препаратами. Скорость гипоперфузии 0,1 мл/мин.

Условные обозначения: контроль – гипоперфузия 0,9% раствором NaCl, АТФ + КФ гипоперфузия раствором, содержащим 2% АТФ и 2% КФ, ЛП-МЭФ – гипоперфузия липосомальной композицией, содержащей внутри липосом 2% АТФ и 2% КФ, ЛП-АО – гипоперфузия липосомальной композицией, содержащей в составе липосом антиоксиданты – α -токоферол, супероксиддисмутазу и восстановленный глутатион

Этот феномен в значительной мере согласуется с данными, полученными при изучении активности ЛДГ в перфузате.

В контрольной группе без применения защиты на 5-й минуте реперфузии по Langendorff активность данного фермента в перфузате была в 3 раза выше исходной ($p < 0,01$), а к 15-й минуте – в 6 раз выше ($p < 0,01$) (рис. 2). Повышение активности фермента в перфузате обусловлено его выходом из клеток и указывает на значительные повреждения мембран кардиомиоцитов.

Минимальный выход ЛДГ наблюдали в группе с антиишемической защитой антиоксидантными липосомами: до 10-й минуты реперфузии активность фермента достоверно ($p > 0,05$) не отличалась от исходной, и лишь к 15-й минуте появилась тенденция к повышению активности.

В группах, защищаемых от ишемии свободной и липосомальной формами макроэргическими фосфатами, выход ЛДГ высок уже на 5-й минуте ретроградной реперфузии, хотя и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе. В дальнейшем активность фермента имеет тенденцию к повышению, причем показатели выше в группе, где использовали свободную форму макроэргических фосфатов.

Так как ЛДГ в норме является внутриклеточным ферментом и отсутствует во внеклеточных жидкостях, данные результаты можно интерпретировать следующим образом. Максимальное клеточное повреждение проявляется в контрольной точке сразу же по окончании периода ишемии. Последующая реперфузия, как известно, усиливает отрицательные эффекты ишемии за счет свободно-

го кислорода, поступающего в миокард при реоксигенации и не утилизируемого миокардиоцитами в связи с глубоким нарушением

метаболических циклов. Соответственно, возрастает и выход внутриклеточного фермента во внеклеточное пространство.

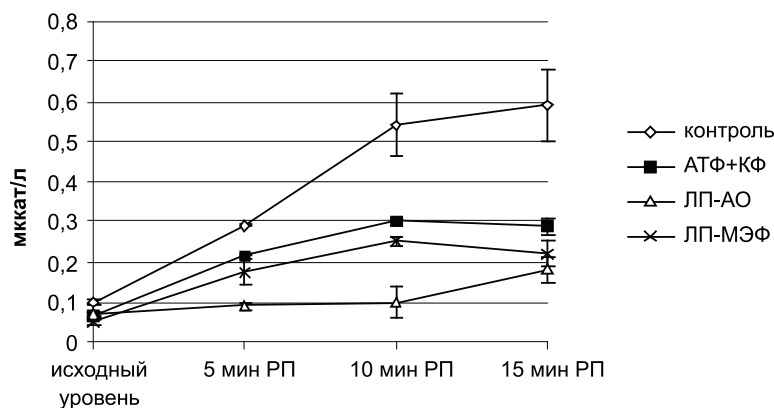


Рис. 2. Динамика активности ЛДГ в реперфузионном периоде после 60-минутной тотальной ишемии при 14 °С. В течение ишемии проводилась гипоперфузия исследуемыми препаратами. Скорость гипоперфузии 0,1 мл/мин. Условные обозначения: контроль – гипоперфузия 0,9% раствором NaCl, АТФ + КФ гипоперфузия раствором, содержащим 2% АТФ и 2% КФ, ЛП-МЭФ – гипоперфузия липосомальной композицией, содержащей внутри липосом 2% АТФ и 2% КФ, ЛП-АО – гипоперфузия липосомальной композицией, содержащей в составе липосом антиоксиданты – α -токоферол, супероксиддисмутазу и восстановленный глутатион

Минимальное клеточное повреждение, и, соответственно, лучшую сохранность насосной функции при ишемии и реперфузии обнаруживают сердца, защищаемые антиоксидантными липосомами.

Меньшее повреждение мембранных структур клетки, но при этом худшая функция выявлены в группе сердец крыс, защищаемых липосомами с макроэргическими фосфатами (в сравнении со свободной формой АТФ и КФ). По-видимому, это связано с прямым липосомальным транспортом АТФ в клетку и быстрым включением ее в катаболические процессы при достаточной сохранности мембран. Вероятно, что мембрана кардиомиоцитов, поврежденная во время ишемии, становится проницаемой для свободной формы АТФ и КФ, в связи с чем в этой группе наблюдали лучшее восстановление насосной функции, по сравнению с группой ЛП-МЭФ.

Выводы

Липосомальные препараты могут быть эффективно использованы для интраоперационной защиты изолированного сердца в условиях гипотермии. Свободные и липосомальные формы макроэргических фосфатов не оказывают ожидаемый защитный эффект. Напротив, при интракоронарном введении наиболее выраженное протективное действие оказывает липосомальная форма комплекса антиоксидантов, что проявляется в сохран-

ности минутного объема и достоверно более низком значении активности ЛДГ в оттекающем от сердца перфузате.

Список литературы

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
2. Включение и субклеточное распределение липосом в изолированном Л.С. ишемизированном миокард / И.Ю. Журавлева, Р.А. Мухамадияров, Н.Е. Марцияш, Л.С. Барбараш // Биосовместимость (Biomaterial-living system interactions). – 1995. – Т. 3, № 1–2. – С. 11–19.
3. Приготовление липосом сложного состава методами ультразвуковой сонификации и экструзии и их сравнительные характеристики / Р.А. Мухамадияров, А.В. Веремеев, И.Ю. Журавлева, И.А. Радионов, Н.Е. Марцияш // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – № 1. – С. 259–263.
4. Allen D.G., Morris P.G., Orchard C.H. A Nuclear Magnetic Resonance Study of Metabolism in the Ferret Heart During Hypoxia and Inhibition of Glycolysis // J. Physiol. – 1985. – Vol. 361. – P. 185–204.
5. Caride V.J., Zaret B.L., Liposome accumulation in regions of experimental myocardial infarction // Science. – 1977. – Nov 18. – № 198 (4318). – P. 735–738.
6. Gordon J.L. Extracellular ATP: effects, sources and fate // Biochem. J. – 1986. – Vol. 233. – P. 309–319.
7. Ferrari R., Cutello S., Bofa G.M., Condorelli E., Rasini E., Guarneri G., Albertini A. Oxygen Free radical-mediated heart injury in animal models and during bypass surgery in human. Vitamin E. Biochemistry and health implications Annals of the New York Academy of Science / Eds: Diplock A.T., Machlin L.J., Parker L., Pryor W.A. – New York, 1989. – Vol. 750. – P. 237–253.
8. Kelly F.E., Nolan J.P. The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review // Anaesthesia. – 2010. – Vol. 65, № 5. – P. 505–515.
9. Kuzmin A.I., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Vassort G. Interstitial ATP level and degradation in control and postmyo-

cardial infarcted rats // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 766–771.

10. Nagami H., Yoshimoto N., Umakoshi H. Liposome-Assisted Activiti of Superoxide Dismutase under Oxidative Stress // *J. of Bioscience and Bioengineering.* – 2005. – Vol. 99, № 4. – P. 423–428.

11. Omoi N., Arai M., Saito M. Influence of Oxidative Stress on Fusion of Pre-Synaptic Plasma membranes of the Rat Brain with Phosphatidyl Choline Liposomes, and Protective Effect of Vitamin E // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2006. – Vol. 52. – P. 248–255.

12. O'Rourke B. Myocardial KATP Channels in Preconditioning // *Circulation Research.* – 2000. – Vol. 10. – P. 845–855.

13. Verma D.D., Levchenko T.S., Torchilin V.P. et al. ATP-loaded Liposomes Effectively Protect Mechanical Functions of the Myocardium from Global Ischemia in an Isolated Rat Heart Model // *J. Control Release.* – 2005. – Vol. 108, № (2–3), – P. 460–471.

14. Tang C.S., Su J.Y., Li Z.P., Zhang L.Z., Yang J., Qi M., Liu F.A., Tang J. Possibility of targeting treatment for ischemic heart disease with liposome (I) // *Sci. china B.* – 1993. – Vol. 36, № 5. – P. 590–598.

15. Tang C.S., Su J.Y., Li Z.P., Zhang L.Z., Yang J., Qi M., Liu F.A., Tang J. Possibility of targeting treatment for ischemic heart disease with liposome (II) // *Sci china B.* – 1993. – Vol. 36, № 7. – P. 809–816.

16. Wiclund L. Heart preservation for transplantation. Experimental studies with special reference to coronary endothelial function and the role of antioxidants. – Goteborg, 1994. – 42 p.

References

1. Bilenko M.V. *Ishemicheskie I reperfuzionnie povredeniya organov.* Moskva, Meditsina, 1989. 368 p.

2. Zhuravleva I.Yu., Mukhamadiyarov R.A., Martsiyash N.E., Barbarash L.S. *Vklyuchenie i subkletnoe raspredelenie liposom v izolirovanniy ishemizirovanniy miokard. Biosovmestimost (Biomaterial-living system interactions, Russia).* 1995. Vol. 3. no. 1–2. pp. 11–19.

3. Mukhamadiyarov R.A. Veremeev A.V., Zhuravleva I.Yu., Radionov I.A., Martsiyash N.E. *Prigotovlenie liposom slozhnogo sostava metodami ultrazvukovoy sonifikatsii I ekstruzii I ikh sravnitelnie kharakteristiki.* Meditsinskii vestnik Baskortostana. 2006. no. 1. pp. 259–263.

4. Allen D.G., Morris P.G., Orchard C.H. A Nuclear Magnetic Resonance Study of Metabolism in the Ferret Heart During Hypoxia and Inhibition of Glycolysis. *J. Physiol.* 1985. Vol. 361. pp. 185–204.

5. Caride V.J., Zaret B.L., Liposome accumulation in regions of experimental myocardial infarction. *Science.* 1977. Nov 18. 198 (4318). pp. 735–738.

6. Gordon J.L. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem. J.* 1986. Vol. 233. pp. 309–319.

7. Ferrari R., Cutello S., Bofa G.M., Condorelli E., Rasi-ni E., Guarneri G., Albertini A. Oxygen Free radical-mediated

heart injury in animal models and during bypass surgery in human. Vitamin E. *Biochemistry and health implications Annals of the New York Academy of Science.* / Eds: Diplock A.T., Machlin L.J., Parker L., Pryor W.A. New York, 1989. Vol. 750. pp. 237–253.

8. Kelly F.E., Nolan J.P. The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review. *Anaesthesia.* 2010. Vol. 65, no. 5. pp. 505–515.

9. Kuzmin A.I., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Vassort G. Interstitial ATP level and degradation in control and post-myocardial infarcted rats. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 1998. Vol. 275. pp. 766–771.

10. Nagami H., Yoshimoto N., Umakoshi H. Liposome-Assisted Activiti of Superoxide Dismutase under Oxidative Stress. *J. of Bioscience and Bioengineering.* 2005. Vol. 99, no. 4. pp. 423–428

11. Omoi N., Arai M., Saito M. Influence of Oxidative Stress on Fusion of Pre-Synaptic Plasma membranes of the Rat Brain with Phosphatidyl Choline Liposomes, and Protective Effect of Vitamin E. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2006. Vol. 52. pp. 248–255.

12. O'Rourke B. Myocardial KATP Channels in Preconditioning. *Circulation Research.* 2000. Vol. 10. pp. 845–855.

13. Verma D.D., Levchenko T.S., Torchilin V.P. et al. ATP-loaded Liposomes Effectively Protect Mechanical Functions of the Myocardium from Global Ischemia in an Isolated Rat Heart Model. *J. Control Release.* 2005. Vol. 108, no. (2–3), pp. 460–471.

14. Tang C.S., Su J.Y., Li Z.P., Zhang L.Z., Yang J., Qi M., Liu F.A., Tang J. Possibility of targeting treatment for ischemic heart disease with liposome (I). *Sci. china B.* 1993. Vol. 36. no. 5. pp. 590–598.

15. Tang C.S., Su J.Y., Li Z.P., Zhang L.Z., Yang J., Qi M., Liu F.A., Tang J. Possibility of targeting treatment for ischemic heart disease with liposome (II). *Sci china B.* 1993. Vol. 36, no. 7. pp. 809v816.

16. Wiclund L. Heart preservation for transplantation. Experimental studies with special reference to coronary endothelial function and the role of antioxidants. Goteborg, 1994. 42 p.

Рецензенты:

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Кемерово;

Кувшинов Д.Ю., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012

УДК 616.72 – 018.3 – 007.234

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СУСТАВНОГО ХРЯЩА В УСЛОВИЯХ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

²Новочадов В.В., ¹Гайфуллин Н.М., ²Фролов Д.М.

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, e-mail: info@fbm.msu.ru;

²ФГАОУ ВПО «Волгоградский государственный университет»,
Волгоград, e-mail: biobio@volsu.ru

В эксперименте с использованием 38 белых крыс изучено ремоделирование суставного хряща в норме и при хронической эндогенной интоксикации длительностью 30, 60 и 90 суток. Оценивали морфологию хряща с использованием шкалы Н. Mankin в модификации V.B. Kraus, подсчитывали численную плотность хондроцитов, объемные доли хряща, подлежащей костной пластинки и губчатой кости, а также их поверхностные плотности. Определяли проценты клеток, иммунопозитивных к PCNA, TRAIL и каспазе-3. В результате показано, что хроническая эндогенная интоксикация приводит к нарушениям естественной регенерации и ремоделирования хряща. Это проявляется в одновременном ускорении пролиферации и TRAIL-зависимого апоптоза клеток хондрального ряда, а также снижении содержания протеогликанов в хрящевом матриксе, в результате чего в течение 90 суток в эксперименте в коленных суставах крыс формируется умеренно выраженный остеоартроз.

Ключевые слова: эндогенные интоксикации, липополисахарид, суставной хрящ, хондроциты, остеоартроз, морфология

ARTICULAR CARTILAGE REMODELING DUE TO ENDOGENOUS INTOXICATION

²Novochadov V.V., ¹Gaifullin N.M., ²Frolov D.M.

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail: info@fbm.msu.ru;

²Volgograd State University, Volgograd, e-mail: biobio@volsu.ru

The aim of study is to establish the details of cartilage remodeling due to chronic endogenous intoxication. Thirty two rats received bacterial lipopolysaccharide with tetrachlormethane or gentamycin by author's technique due to 30, 60 or 90 days. Six rats composed the control group. The spectrum of morphological methods included the estimation of cartilage morphology using Mankin – Kraus scale, the calculation of chondrocyte volume density, cartilage volume, bone plate volume, cancellous bone volume, and their surface densities, the indices of proliferation and apoptosis. The increase of endogenous toxic substances in bloodstream, monitored on oligopeptide and lipid peroxidation product dynamics, led to disorders in regeneration and remodeling of articular cartilage. The parallel arising of proliferation, TNF-dependent apoptosis, and the decrease of proteoglycan content in cartilage matrix resulted in moderate osteoarthritis formation in rat knee till 90th day of experiment.

Keywords: endogenous intoxication, lipopolysaccharide, hyaline cartilage, chondrocyte, osteoarthritis, morphology

Уникальной особенностью суставного хряща, как всех опорных тканей, является то, что его основные функциональные свойства во многом определяются наличием высокомолекулярного внеклеточного матрикса. Постоянное ремоделирование матрикса происходит за счет деятельности хондроцитов и хондробластов, регуляция функций которых непосредственно осуществляется сложным комплексом эндокринных и медиаторных механизмов, поскольку суставной хрящ не содержит сосудов и нервных окончаний [3, 10].

Множество процессов в организме сопровождаются образованием и накоплением эндогенных токсических соединений, негативные последствия избытка которых описываются как эндогенная интоксикация, а при наличии морфологических проявлений со стороны органов-мишеней (печени, легких, почек) – как эндотоксикоз [2, 5], хотя подтверждается и необходимость участия ряда подобных веществ в физио-

логических процессах [7, 8]. В развитии хронической эндогенной интоксикации (ХЭИ), помимо прямого действия токсинов, гораздо большее участие принимают компоненты вегетативной, эндокринной дисрегуляции и цитокины системного воспалительного ответа [3, 7, 14].

В связи с этим, естественно предположить, что длительно существующая ХЭИ способна напрямую или через описанные системные механизмы влиять на ремоделирование хрящевой ткани, покрывающей суставные поверхности. Практически с аналогичными процессами связывают возникновение и прогрессирование хронической дегенеративной патологии хряща, традиционно описываемой в отечественной литературе как дисметаболическое заболевание – «остеоартроз», а за рубежом – как воспалительное, osteoarthritis [3, 9, 12]. Детальная проверка этой гипотезы на настоящем этапе знаний возможна только в эксперименте.

Цель работы – установить закономерности физиологической регенерации и ремоделирования суставного хряща в условиях хронической эндогенной интоксикации, как одного из возможных факторов в развитии его дегенеративной патологии.

Материал и методы исследования

Работа была выполнена с использованием 38 белых крыс-самцов массой от 180 до 240 г, полученных из нелинейных стоков Волгоградского научно-исследовательского противочумного института. Протокол экспериментов соответствовал этическим нормам, изложенным в «Международном кодексе медицинской этики» (1994), Правилах лабораторной практики (GLP), Хельсинской декларации (2000) и Директивах Европейского сообщества 86/609ЕЕС. Закономерности ремоделирования хрящевой ткани были изучены у 16 крыс в условиях ХЭИ, а также у 8 животных, содержащихся в обычных условиях вивария (контрольная группа). Моделирование ХЭИ проводили по оригинальной методике [5], основанной на раздельном введении малых доз тетрахлометана и бактериального липополисахарида. В качестве интегральных показателей развития ЭТ использовали определение в сыворотке крови концентрации олигопептидов (ОП, г/л) и продуктов свободно-радикального (перекисного) окисления липидов по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ППОЛ, мкмоль/л). Животных выводили из опыта по 5–6 особей через 30, 60 и 90 суток от начала ХЭИ передозировкой нембутала (100 мг/кг массы).

Перед изготовлением микропрепаратов проводили фиксирование костно-хрящевых фрагментов в течение 48 ч в 10%-м растворе нейтрального формалина. Затем проводили декальцинацию блоков в 4%-м растворе ЭДТА (трилона Б) в течение 10 суток и дофиксировали вновь в 10%-м растворе нейтрального формалина. После фиксации материал проводили по общепринятой гистологической методике через батарею спиртов возрастающей концентрации, хлороформ и заливали в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием. Окрашивали препараты гематоксилином и эозином по общепринятой методике, для выявления матрикса хрящевой ткани использовали окраску толуидиновым синим [1, 13].

Иммуногистохимическое исследование включало в себя определение тканевой экспрессии трех маркеров. Для выявления пролиферативной активности использовали поликлональные антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA, DakoCytomation, Дания). Процент иммунопозитивных клеток обозначали как пролиферативный индекс. Для выявления маркеров апоптоза использовали моноклональные антитела к TRAIL (апоптоз-индуцирующий лиганд фактора некроза опухоли) и к каспазе-3 (ключевой фермент необратимого каскада апоптоза) производства Novocastra, Великобритания. Результат обозначали, соответственно, как проапоптотический и апоптотический индексы. Все этапы исследования проводили в соответствии с протоколами производителей, используя вариант температурной демаскировки антигенов, использовали позитивные и негативные контроли антигенов, а также негативные контроли антител.

Морфометрическое исследование было проведено в соответствии с принципами системного количественного анализа, для этого использовали аппаратно-компьютерный комплекс «Видеотест-Морфо» 3.0 (Россия). Использовали шкалу полуколичественной оценки Н. Mankin в модификации V.V. Kraus et al. [11], учитывающей структуру поверхности хряща (0–8 баллов), содержание протеогликанов в окраске толуидиновым синим (0–6), плотность расположения хондроцитов и кластеризацию (0–3), целостность остеохондральной линии (0–1) и наличие остеофитов (0–9 баллов). Оценки по критериям выставляли два исследователя по четыре микропрепарата одного и того же случая каждый. Подсчитывали численную плотность хондроцитов в глубоких зонах хряща (1/мм²), объемные доли хряща, подлежащей костной пластинки и губчатой кости на стандартном сечении глубиной в 10 мм (ОД, мм³/мм³), а также их поверхностные плотности (1/мм) [13].

Обработку количественных данных проводили непосредственно из общей матрицы данных Excel 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) с учетом общепринятых требований для медико-биологических исследований. Для анализа различий между выборками использовали критерий Манна-Уитни. Проводили анализ корреляционной зависимости между отдельными морфометрическими и иммуногистохимическими показателями [4].

Результаты исследования и их обсуждение

На всех сроках опыта в сыворотке крови животных с ХЭИ определялись высокие концентрации ОП. Они составляли $260,3 \pm 31,5$ мг/л на 30-е сутки, $289,4 \pm 33,5$ мг/л – на 60-е сутки и $310,5 \pm 37,4$ мг/л – на 90-е сутки, в сравнении со $115,5 \pm 16,8$ мг/л у животных контрольной группы (все $P < 0,01$). Параллельно увеличивалось содержание ППОЛ в сыворотке крови: до $9,33 \pm 0,70$ ммоль/л на 30-е сутки, до $10,12 \pm 0,93$ ммоль/л – на 60-е сутки, до $12,07 \pm 1,03$ ммоль/л – на 90-е сутки, в сравнении с $5,33 \pm 0,43$ ммоль/л у животных контрольной группы (все $P < 0,01$). Содержание маркеров ХЭИ было повышено, таким образом, в 1,7–2,7 раза (рис. 1).

Данные количественного гистоморфологического анализа приведены в табл. 1, количественные данные о выявлении маркеров пролиферации и апоптоза – в табл. 2.

Развитие ХЭИ сопровождалось, начиная с 30-х суток эксперимента, появлением небольших неровностей поверхности хряща, к 90-м суткам – явлениями поверхностного растрескивания и разволокнения.

В глубоких зонах хряща выявлялась гиперцеллюлярность, но без явной кластеризации хондроцитов, изменения остеохондральной линии были минимальными, единичные остеофиты выявлялись только

к 90-м суткам опыта. В окраске толуидиновым синим показано снижение содержания протеогликанов матрикса до половины поверхностной зоны хряща к 30-м суткам ХЭИ, до половины всей толщины хряща – к 90-м суткам. Все это позволяло отнести обнаруженные изменения к умеренным

проявлениям остеоартроза, что подтверждалось результатами оценки по полуколичественной шкале. В контрольной группе в единичных случаях могла быть выставлена оценка в 1–2 балла, но на 30-е сутки оценка возрастала почти до 5 баллов, а к 90-м суткам – свыше 10.

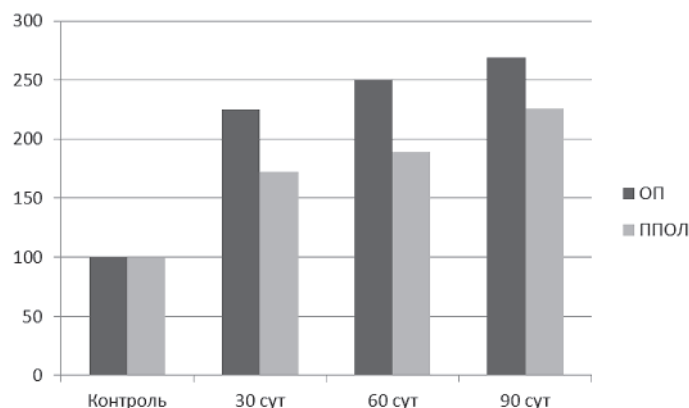


Рис. 1. Относительное увеличение содержания интегральных маркеров ХЭИ в сыворотке крови крыс опытной группы (100% – показатели животных контрольной группы)

Таблица 1

Основные морфометрические показатели суставного хряща в норме и при хронической эндогенной интоксикации (M ± m)

Группа	Сроки эксперимента			
	Контроль	30 суток	60 суток	90 суток
Оценка по шкале V.B. Краус, баллов	0,2 ± 0,1	4,8 ± 0,6*	7,9 ± 0,8*	10,7 ± 0,9
Численная плотность хондроцитов в глубоких зонах хряща, 1/мм ³	54,3 ± 3,6	68,3 ± 4,2*	75,2 ± 4,0*	61,9 ± 3,7*
Объемная доля хрящевой ткани, мм ³ /мм ³	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,22 ± 0,02*
Объемная доля подлежащей костной пластинки, мм ³ /мм ³	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,27 ± 0,03*
Объемная доля губчатой кости, мм ³ /мм ³	0,45 ± 0,03	0,47 ± 0,05	0,54 ± 0,07	0,51 ± 0,05
Поверхностная плотность хряща, 1/мм	1,15 ± 0,08	1,22 ± 0,10	1,47 ± 0,12*	1,53 ± 0,14*
Поверхностная плотность костной пластинки, 1/мм	1,73 ± 0,13	1,80 ± 0,14	2,64 ± 0,21*	2,93 ± 0,23*
Поверхностная плотность губчатой кости, 1/мм	3,12 ± 0,26	3,15 ± 0,30	7,09 ± 0,54*	7,44 ± 0,59*

Таблица 2

Экспрессия маркеров клеточной пролиферации и апоптоза клеток суставного хряща в норме и при хронической эндогенной интоксикации (M ± m)

Группа	Сроки эксперимента			
	Контроль	30 суток	60 суток	90 суток
Пролиферативный индекс (по PCNA)	2,24 ± 0,18	4,33 ± 0,34 *	6,45 ± 0,45 *	5,71 ± 0,36 *
Проапоптотический индекс (по TRAIL)	1,55 ± 0,11	6,60 ± 0,54 *	7,05 ± 0,51 *	5,92 ± 0,42 *
Апоптотический индекс (по каспазе-3)	0,21 ± 0,03	2,51 ± 0,19 *	2,48 ± 0,22 *	3,69 ± 0,32 *

Численная плотность хондробластов и хондроцитов в глубоких слоях хряща возрастала к 30-м суткам в 1,25 раза ($P < 0,05$), к 60-м суткам – в 1,38 раза ($P < 0,05$), в дальнейшем несколько уменьшаясь. ОД хряща уменьшалась за время эксперимента в 1,41 раза ($P < 0,05$) при параллельном уве-

личении ОД костной пластинки в 1,50 раза ($P < 0,01$), так что ОД губчатой кости существенно не изменялась. За счет явлений разволокнения, а также ремоделирования глубоких слоев хряща и субхондральной кости поверхностные плотности всех изучаемых границ достоверно возрастали: в 1,33 раза

для хряща, в 1,69 раза – для подлежащей кости, в 2,38 раза – для губчатой кости.

При определении пролиферативной активности PCNA-позитивные хондроциты у крыс контрольной группы составляли в суставном хряще чуть более 2% от всех клеток. При ХЭИ их количество возрастало к 30-м суткам в 1,9 раза, к 60-м суткам – в 2,9 раза и оставалось почти на этом уровне к 90-м суткам эксперимента. TRAIL-позитивных клеток в суставном хряще крыс контрольной группы

было около 1,5%, при ХЭИ величина этого показателя возрастала более чем в 4 раза с максимумом на 60-е сутки (более 7%). Клеток, позитивных к каспазе-3, было при ХЭИ меньше (порядка 2,5–3,7%), но эти значения более чем в 10 раз превышали аналогичные в суставном хряще крыс контрольной группы. Соотношение апоптоза и пролиферации в суставном хряще при ХЭИ, таким образом, явно смещалось в сторону запрограммированной гибели хондроцитов (рис. 2).

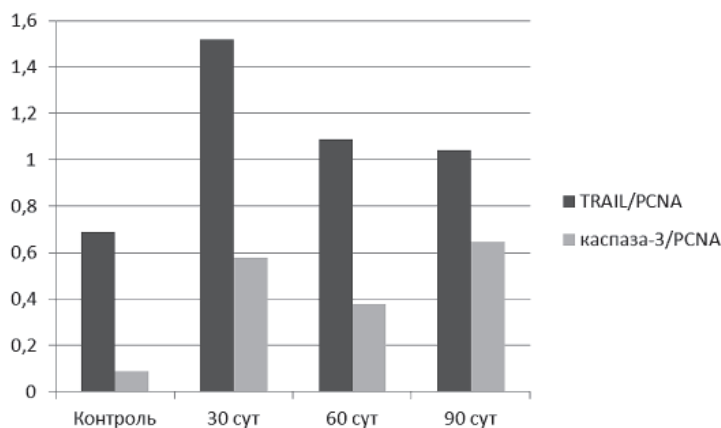


Рис. 2. Отношения апоптотического и пролиферативного процессов в суставном хряще крыс опытной группы

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что при ХЭИ суставной хрящ, как и многие уже изученные высокоспециализированные тканевые системы, становится мишенью эндогенных токсических соединений и вызываемых ими медиаторных, нейро-эндокринных и метаболических сдвигов в организме. Происходящие изменения можно описать с позиций дегенеративной патологии хряща, то есть как проявления остеоартроза. Ускорение пролиферации и обновления матрикса при этом явно не восполняет прогрессирующую убыль клеточных элементов и протеогликанов в суставном хряще. Большое количество TRAIL-позитивных хондроцитов на поздних сроках опыта свидетельствует о возрастании потенциальной их уязвимости к любым иным воздействиям, сопровождающимся активацией провоспалительного цитокинового каскада, и является залогом прогрессирования патологического процесса.

Закключение

При хронической эндогенной интоксикации ткань суставного хряща становится мишенью эндогенных токсических соединений и опосредованных ими системных воздействий (прежде всего – медиаторов цитокинового каскада), что приводит к на-

рушениям естественной регенерации и ремоделирования ткани. Это проявляется в одновременном ускорении пролиферации и TRAIL-зависимого апоптоза клеток хряща, а также снижении содержания протеогликанов в хрящевом матриксе, в результате чего в течение 90 суток в эксперименте в коленных суставах крыс формируется умеренно выраженный остеоартроз.

Список литературы

1. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
2. Индивидуальные различия органов-мишеней и иммунной системы при экспериментальном эндотоксикозе / О.В. Макарова, А.М. Яблонская, Л.П. Михайлова, Н.В. Яглова, Д.И. Солдатов // Архив патологии. – 2009. – № 4. – С. 37–42.
3. Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление поврежденных хряща в коленном суставе. – Волгоград: Волгогр. н. Изд-во, 2010. – 518 с.
4. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в экспериментальной биологии и медицине. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 84 с.
5. Писарев В.Б., Богомолова Н.В., Новочадов В.В. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. – 320 с.
6. Полякова Л.В., Калашникова С.А., Щеголев А.И. Морфологическая характеристика эндокринных органов при хронической эндогенной интоксикации // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, №2. – С. 211–214.

7. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 4. – С. 98–109.

8. Beloborodova N.V., Osipov G.A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship // Microb. Ecol. Health Disease. – 2000. – Vol. 12, № 1. – P. 12–21.

9. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // Osteoarthritis Cartil. – 2010. – Vol. 18. – P. 24–33.

10. Goldring M. B. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 269–285.

11. Kraus V. B., Huebner J. L., DeGroot J., Bendele A.A. The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig // Osteoarthritis Cartil. – 2010. – Vol. 18, Suppl. 3. – P. 35–52.

12. Patra D., Sandell L. J. Recent advances in biomarkers in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 465–470.

13. Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A., Ostergaard K., Pelletier J.P., Revell P.A. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging // Osteoarthritis Cartil. – 2006. – Vol. 14. – P. 13–29.

14. Wei S.D., Li J.Z., Liu Z.J. et al. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by downregulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells // Hepatol. Res. – 2011. – Vol. 41. – №.10. – P. 989–999.

References

1. Korzhevskiy D.E., Gilyarov A.V. *Osnovnyy gistologicheskoyechniki* [The basis of histological techniques]. SPb., Speclit, 2010, 95 p.

2. Makarova O.V., Yablonskaya A.M., Mikhaylova M.P., Yaglova N.V., Soldatov D.I. // *Arkhiv patologii* [Archives of Pathology]. 2009. no 4. pp. 37–42.

3. Malanin D.A., Pisarev V.B., Novochadov V.V. *Vostanovleniyepovrezhdeniykhryascha vkolennomsustave* [Restoration of knee cartilage damage]. Volgograd: VNI, 2010. 518 p.

4. Novikov D.A., Novochadov V.V. *Статистические методы в экспериментальной биологии и медицине*. [Statistical methods of the experimental biology and medicine]. Volgograd: VSMU, 2005. 84 p.

5. Pisarev V.B., Bogomolova N.V., Novochadov V.V. *Bakterialnyendotoksikozvzglyadpatologa* [Bacterial endotoxemia: a look of pathologist]. Volgograd: VSMU, 2008. 320 p.

6. Polyakova L.V., Kalashnikova S.A., Schegolev A.I. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. Vol. 151, no. 2. pp. 211–214.

7. Yakovlev M.Yu. // *Fiziologiya tcheloveka*. 2003. Vol. 29. pp. 98–109.

8. Beloborodova N. V., Osipov G. A. *Microb. Ecol. Health Disease*. 2000. Vol. 12. pp. 12–21.

9. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. *Osteoarthritis Cartil.* 2010. Vol. 18. pp. 24–33.

10. Goldring M.B. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012. Vol. 4. pp. 269–285.

11. Kraus V.B., Huebner J.L., DeGroot J., Bendele A.A. *Osteoarthritis Cartil.* 2010. Vol.18, Suppl. 3. pp. 35–52.

12. Patra D., Sandell L.J. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23. pp. 465–470.

13. Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A., Ostergaard K., Pelletier J.P., Revell P.A. *Osteoarthritis Cartil.* 2006. Vol. 14. pp. 13–29.

14. Wei S.D., Li J.Z., Liu Z.J., Chen Q., Chen Y., Chen M., Gong J.P. *Hepatol. Res.* 2011. Vol. 41. pp. 989–999.

Рецензенты:

Мальков П.Г., д.м.н., профессор, заведующий централизованной окружной лабораторией патоморфологии и цитологии ГБУЗ Консультативно-диагностический центр №6 Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва;

Андреева Ю.Ю., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 612.017.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ЖЕНЩИН С УЗЛОВЫМ КОЛЛОИДНЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ И РАЗНОНОРМАЛЬНЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ

²Нотова С.В., ¹Мирошников С.В., ²Тимашева А.Б., ²Алиджанова И.Э.

¹ГОУ ВПО «Оренбургская медицинская академия», Оренбург, e-mail: drmiroshnikov@rambler.ru;

²ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», Оренбург

Представлены результаты исследования особенностей сравнительной характеристики неспецифических адаптационных реакций у женщин с узловым коллоидным зобом и разнонормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Обнаружено, что узловым коллоидным эутиреоидным зобом на фоне разнонормального тиреотропного статуса оказывает влияние на адаптационные способности организма и формирует в нем и неспецифические адаптационные реакции, различные по качественным и количественным признакам. Неспецифическая адаптационная реакция переактивации у женщин с узловым эутиреоидным зобом на фоне высоконормального уровня ТТГ имеет средний уровень реактивности, который характеризуется как реакция с умеренно выраженными признаками напряженности, или мягкий стресс, т.е. начало предболезни. Стресс у женщин с низконормальным уровнем ТТГ развивается на высоких уровнях реактивности, практически не содержит элементов напряженности, т.е. стресс более «физиологичный». У женщин с узловым зобом и низконормальным уровнем ТТГ реакция переактивации и не встречалась, но стресс развивался на средних и низких уровнях реактивности, которые рассматриваются как антистрессорные реакции с выраженными признаками напряженности и более тяжелый стресс, являющиеся основой предболезни и болезни.

Ключевые слова: неспецифические адаптационные реакции, уровни реактивности, узловым коллоидным зобом, высоконормальный уровень ТТГ, низконормальный уровень ТТГ

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ADAPTIVE RESPONSES IN WOMEN WITH EUTHYROID NODULAR COLLOID GOITER AND LOW-NORMAL OR UPPER-NORMAL THYROID STATUS

²Notova S.V., ¹Miroshnikov S.V., ²Timasheva A.B., ²Alidzhanova I.E.

¹Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: drmiroshnikov@rambler.ru;

²Orenburg State University, Orenburg

Results of research of features of the comparative characteristic of nonspecific adaptable reactions at women with a nodular euthyroid colloid goiter and upper -low TSH range level are presented. It is revealed that a nodular euthyroid colloid goiter, against the upper -low TSH range status, influences adaptable abilities of an organism and forms in it various nonspecific adaptable reactions, various on qualitative and quantitative signs. Reaction of adaptive hyperactivation in women with nodular euthyroid goiter against upper-normal TSH level is the average level of reactivity, which is characterized by the reaction with moderate the expression signs of tension or mild stress, ie top of pre-existing disease. Stress in women with low-normal TSH level develops high levels of reactivity, almost no elements of tension, ie stress more «physiological». In women with nodular goiter and low-normal TSH level, although the reaction reactivation and not met, but the stress developed in the middle and lower levels of reactivity, which are seen as an anti-stress reaction with pronounced signs of tension and a stress fracture, which are the basis of pre-existing disease and illness.

Keywords: nonspecific adaptable reactions, levels of reactance, nodular euthyroid colloid goiter, Upper-normal TSH range, Low-normal TSH range

Распространенность узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) значительно варьирует в разных регионах. Так, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, пальпируемые узловые образования ЩЖ обнаруживаются у 6% населения, в 2–4 раза чаще у женщин. По данным ультразвуковых и аутопсийных исследований, узловые образования ЩЖ выявляются в 5–10 раз чаще, особенно в возрасте старше 50 лет [2, 10]. Столь широкое распространение узловых поражений ЩЖ в популяции позволило ряду исследователей сделать вывод об узловом зобе, как о возрастной инволюции ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев речь идет об узловом коллоидном пролиферирующем

зобе, патологическое значение которого, зачастую, весьма сомнительно.

Таким образом, узловым коллоидным эутиреоидным зобом, по мнению большинства современных исследователей практически не должен оказывать отрицательного влияния на истинные клинические исходы (качество и продолжительность жизни, инвалидизация) [2, 3].

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) является тестом первого уровня для выявления нарушений функции ЩЖ, в том числе субклинических изменений. Общепринятые референсные значения уровня ТТГ составляют 0,4–4,0 мЕд/л. В то же время в литературе появились данные о том, что в общей популяции, при исклю-

чении из выборки носителей антител к ЦЖ и лиц, имеющих зуб, лишь в 8% случаев уровень ТТГ превышает 2,5 мЕд/л. На основании этого было высказано предположение, что высококонормальный уровень ТТГ может являться предиктором развития гипотиреоза и его осложнений [3, 8, 10]. Уровень ТТГ оказывает влияние на функциональные резервы организма и его адаптационные возможности и наличие низконормального уровня ТТГ более предпочтительно [3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11].

Для определения состояния адаптации широко используется методика определения общих неспецифических адаптационных реакций, предложенная Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной, М.А. Уколовой [1, 9].

Сложные нейроэндокринные, иммунные и метаболические нарушения, характеризующие каждую из адаптационных реакций организма, находят определенное отражение в морфологическом составе форменных элементов крови.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной характеристики неспецифических адаптационных реакций у женщин с узловым эутиреоидным зобом и разноконормальным уровнем ТТГ.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 104 женщины с узловым коллоидным эутиреоидным зобом, про-

живающие в г. Оренбурге. Возраст исследуемых составил 35–55 лет. Критериями исключения явились наличие острых и хронических заболеваний. Дизайн соответствовал проспективному исследованию независимых групп. Все обследуемые были ранжированы на 2 группы в зависимости от значений ТТГ. Лица с высококонормальным (2,6–4,0 мЕд/л) уровнем ТТГ составили 1 группу ($n = 52$), с низконормальным (0,4–2,5 мЕд/л) – 2 группу ($n = 52$).

У всех 104 пациенток узловые образования в ЩЖ были выявлены при УЗИ. Всем 104 женщинам была выполнена тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПБ) узловых образований ЩЖ.

Исследование уровней ТТГ, свободных Т4 и Т3 в сыворотке крови выполнялось методом усиленной хемилюминесценции «AMERLITE». Для проведения общего анализа крови использовался анализатор гематологический MEDONIC CA-620 А/О Юнимед, Москва 2002 г. MEDONIC С*.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик при помощи приложения «Excel» из программного пакета «Office XP» и «Statistica 6.0», включая определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней (m), оценку достоверности различий по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что у лиц I и II групп встречаются все виды неспецифических адаптационных реакций, за исключением реакции переактивации во II группе обследованных.

Сравнительные показатели гемограммы у лиц с высококонормальным (I группа) и низконормальным (II группа) уровнем ТТГ при различных неспецифических реакциях адаптации ($M \pm m$)

Показатель	Тренировка		Спокойная активация		Повышенная активация		Переактивация		Стресс	
	Группы									
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	7,47 \pm 0,81*	5,82 \pm 0,37	4,85 \pm 0,25*	5,71 \pm 0,41	6,16 \pm 0,58	5,6 \pm 0,44	4,35 \pm 1,85	-	8,1 \pm 0,85	6,83 \pm 0,85
Нейтрофилы п/я, %	1,67 \pm 0,33	1,91 \pm 0,39	2,5 \pm 0,5	2,0 \pm 0,73	2,14 \pm 0,59	1,63 \pm 0,38	1,0 \pm 1,0	-	2 \pm 0,07*	1,17 \pm 0,31
Нейтрофилы с/я, %	66,7 \pm 2,67	67,2 \pm 0,7	63,0 \pm 3,0	61,1 \pm 1,44	50,0 \pm 2,56	53,0 \pm 2,65	44,0 \pm 1,0	-	75 \pm 0,14*	71,5 \pm 2,01
Эозинофилы, %	2,0 \pm 1,15	1,09 \pm 0,25	0,5 \pm 0,5*	1,5 \pm 0,33	1,83 \pm 0,54	1,0 \pm 0,33	2,5 \pm 1,5	-	4 \pm 1,72	2,33 \pm 0,95
Лимфоциты, %	24,0 \pm 1,53	24,0 \pm 0,83	29,0 \pm 1,0	29,6 \pm 0,65	38,71 \pm 1,6	39,13 \pm 1,6	48,0 \pm 0,0	-	14 \pm 2,5**	8,0 \pm 2,84
Моноциты, %	5,67 \pm 1,45	5,73 \pm 0,79	5,0 \pm 1,0	5,75 \pm 1,06	7,5 \pm 0,87**	5,0 \pm 0,82	4,5 \pm 1,5	-	5 \pm 0,0**	17 \pm 4,19

Примечание (здесь и далее): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверные различия с низконормальным уровнем ТТГ.

Как видно из таблицы, у лиц I группы, находящихся в состоянии тренировки, отмечается достоверное увеличение количества лейкоцитов. У женщин этой группы при реакции спокойной активации отмечается достоверное уменьшение количества лейкоцитов и эозинофилов. У обследованных I группы, находящихся в состоянии повышенной активации, имеет место достоверное увеличение числа моноцитов. При стрессе у лиц данной группы наблюдается достоверное увеличение количе-

ства палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов и достоверное уменьшение числа моноцитов.

Распространенность показателей неспецифических реакций адаптации обследованных женщин представлена на рис. 1.

Как следует из рисунка, среди обследованных лиц I группы, достоверно реже наблюдались женщины, находящиеся в состоянии стресса, реакции спокойной активации и реакции тренировки. У лиц этой группы наблюдалось достоверно более высокое

количество лиц в состоянии повышенной активации. Реакция переактивации отмечалась только у лиц I группы. Несмотря на некоторые достоверные различия в распространенности неспецифических адаптационных реакций между группами, в целом,

различий между негативными (переактивация и стресс) и позитивными (тренировка и активация) неспецифическими реакциями у женщин с узловым эутиреоидным зобом и высоко- и низконормальным уровнем ТТГ не наблюдалось.

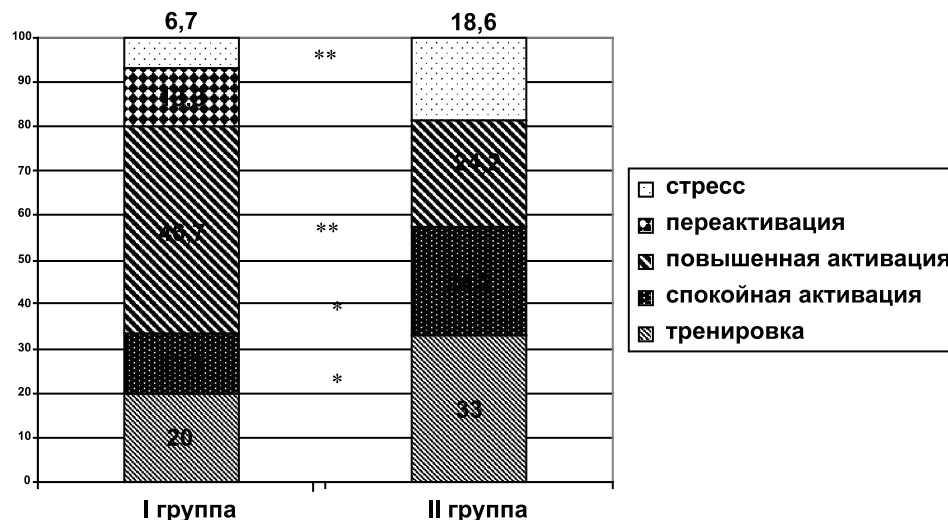


Рис. 1. Распространенность показателей неспецифической реакции адаптации обследованных женщин с разнонормальным уровнем ТТГ, %

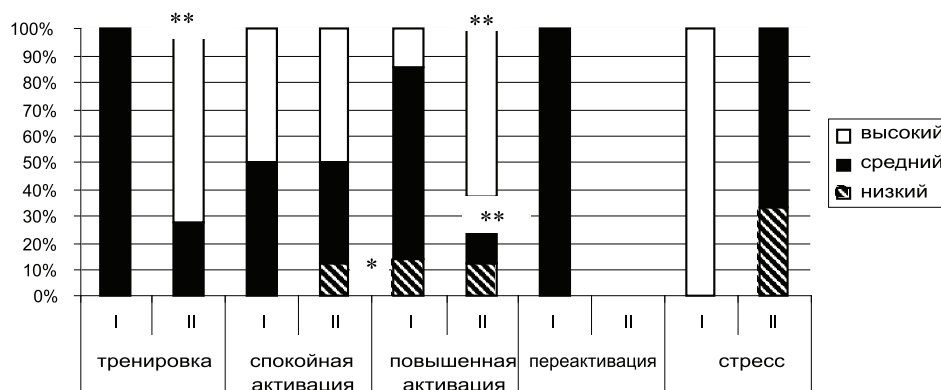


Рис. 2. Распространенность уровней реактивности неспецифических адаптационных реакций обследованных женщин с разнонормальным уровнем ТТГ, %

Как видно на рис. 2, среди всех лиц I группы (100%), находящихся в состоянии тренировки, отмечался средний уровень реактивности, который достоверно превышал показатель реакции тренировки во II группе. У обследованных II группы в 72,7% случаев отмечался высокий уровень реактивности и в 27,3% – средний уровень реактивности. У лиц I и II групп высокий уровень реактивности реакции спокойной активации наблюдался в 50% случаев. Средний уровень реактивности реакции спокойной активации у женщин I группы был достоверно больше, чем у женщин

II группы. Низкий уровень реактивности наблюдался только во II группе и составил 12,5%. При повышенной активации у лиц I группы высокий уровень реактивности был достоверно меньше, чем во II группе. Средний уровень реактивности в I группе достоверно превышал аналогичный показатель II группы. Низкий уровень реактивности реакции повышенной активации между I и II группами практически не отличался и составил 14,3 и 12,5% соответственно. Реакция переактивации среднего уровня реактивности отмечалась только у лиц I группы. У всех 100% женщин I группы был

стресс только высоких уровней реактивности, а у лиц II группы отмечались средний (66,7%) и низкий (33,3%) уровни реактивности стресса.

Таким образом, узловый коллоидный эутиреоидный зоб на фоне разноремального тиреоидного статуса оказывает влияние на адаптационные способности организма и формирует в нем различные неспецифические адаптационные реакции, различные по качественным и количественным признакам. У женщин с узловым зобом и разноремальным уровнем ТТГ в основном встречаются высокие и средние уровни реактивности неспецифических адаптационных реакций. Обращает на себя внимание большая распространенность высоких уровней реактивности при реакциях тренировки и повышенной активации и низких уровней реактивности при реакции спокойной активации и стрессе у лиц с низкореальным уровнем ТТГ.

Суммируя полученные данные, следует отметить, что негативная неспецифическая адаптационная реакция переактивации у женщин с узловым эутиреоидным зобом на фоне высокореального уровня ТТГ имеет средний уровень реактивности, который характеризуется как реакция с умеренно выраженными признаками напряженности, или мягкий стресс, т.е. начало предболезни. Стресс у женщин с низкореальным уровнем ТТГ развивается на высоких уровнях реактивности, практически не содержит элементов напряженности, т.е. стресс более «физиологичный». У женщин с узловым зобом и низкореальным уровнем ТТГ, хотя реакция переактивации и не встречалась, но стресс развивался на средних и низких уровнях реактивности, которые рассматриваются как антистрессорные реакции с выраженными признаками напряженности и более тяжелый стресс, являющиеся основой предболезни и болезни.

Выводы

1. При узловом эутиреоидном зобе встречаются различные неспецифические адаптационные реакции организма, характер которых зависит от тиреоидного статуса.

2. У лиц с высокореальным уровнем ТТГ, при одинаковых адаптационных реакциях, в крови имеются достоверные отличия в количественном содержании некоторых элементов лейкоформулы, по сравнению с лицами с низкореальным уровнем ТТГ.

3. Распространенность видов неспецифических адаптационных реакций у женщин с узловым коллоидным эутиреоид-

ным зобом с высоко- и низкореальным уровнем ТТГ имеет достоверные различия.

4. Уровни реактивности некоторых неспецифических адаптационных реакций у женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом на фоне высоко- и низкореального уровня ТТГ имеют достоверные различия.

5. У женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом на фоне высокореального уровня ТТГ преобладают средние уровни реактивности, низкие уровни реактивности отмечаются только при реакции повышенной активации, а при стрессе уровень реактивности только высокий.

6. У женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом на фоне низкореального уровня ТТГ преобладают высокие уровни реактивности при реакциях тренировки и повышенной активации, средние и низкие уровни реактивности встречаются при реакциях тренировки, спокойной, повышенной активации и при стрессе.

7. У женщин с узловым коллоидным эутиреоидным зобом на фоне низкореального уровня ТТГ антистрессорные неспецифические реакции тренировки, спокойной и повышенной активации не содержат элементов напряженности, т.е. являются более гармоничными по сравнению с аналогичными реакциями при высокореальном уровне ТТГ.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки в рамках госзадания на выполнение НИР (проект № 1.5.11).

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека // М.: Крук, 1998. – С. 416.
2. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. Медицинские и хирургические аспекты хирургии узлового зоба // Материалы 2-го Российского тиреологического конгресса, Москва 20-21 ноября 2002. – М., 2002. – С. 77–81.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Роль адаптационных реакций в патологических процессах и простые критерии этих реакций у людей // Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. – Пушкино, 1975. – С. 172–182.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: ИМЕДИС, 1998. – С. 17–63.
5. Мирошников С.В. Влияние высоко- и низкореального уровня ТТГ на некоторые показатели липидного обмена // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине. – 2011. – Т.1. – С. 139–142.
6. Мирошников С.В., Нотова С.В. Высоко- и низкореальный уровень ТТГ: влияние на общие неспецифические адаптационные реакции организма // Найновите постижения

на европейската наука – 2011: материали за VII международна научно-практична конференция. – София: Бял ГРАД БГ ООД, 2011. – С. 59–63.

7. Мирошников С.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: особенности элементного статуса // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития: материалы I Международной научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 58–62.

8. Мирошников С.В., Нотова С.В., Кван О.В. Особенности адапционных реакций у лиц с высоко- и низконормальным уровнем тиреотропного гормона, проживающих на территории, эндемичной по зубу // Вестник ОГУ. – 2011. – №12. – С. 293–297.

9. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни больных с гипотиреозом // Клини.экспер. тиреологическая. – 2010. – № 4. – С. 58–59.

10. Свиридонова М.А., Фадеев В.В., Ильин А.В. Циркадианная и индивидуальная вариабельность уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у лиц без нарушения функции щитовидной железы // Клини. экспер. тиреологическая. – 2010. – №1. – С. 39–40.

11. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. – М.: РКИ Соверо пресс, 2003. – 216 с.

References

1. Aghajanian N.A., Marachev A.G., Bobkov G.A. Environmental physiology // Moscow: Crook, 1998. pp. 416.

2. Vanushko V.E. Kuznetsov N.S. Medical and surgical aspects of surgery bonds of ethyl goiter // Proceedings of the 2nd Rossiyskoogo Thyroid Congress, Moscow Islands 20–21 November 2002 M. 2002. pp. 77–81.

3. Harkavy L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. The role of the adaptive response to pathological processes and simple criteria of these reactions in people // regulation of energy metabolism and the body's resistance. Pushchino, 1975. pp. 172–182.

4. Harkavy L.H., Kvakina E.B., Kuzmenko T.S. Anti-stress response and activation therapy. Activation reactions as a way to health through self-organization // Moscow «IMEDIS». 1998. pp. 17–63.

5. Miroshnikov S.V. Effect of high-and low TSH levels on some parameters of lipid metabolism // High-tech, basic and applied research in physiology, pharmacology, and medicine. Vol. 1. 2011. pp. 139–142.

6. Miroshnikov S.V., Notova S.V. High- and low-TSH range: effects on general non-specific adaptive response of the body // Material for the VII international scientific practical conference «Naynovite comprehension on evropeyskata Science – 2011» Sofia «Byal GRAD BG» LTD. 2011. pp. 59–63.

7. Miroshnikov S.V. High- and low-TSH range: features element status // Modern medicine and pharmaceuticals: analysis and perspectives. Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference. M. 2011. pp. 58–62.

8. Miroshnikov S.V., Notova S.V., Kwan O.V. Features of adaptive reactions in individuals with high-and low-TSH range living in endemic goiter // Last number no. 12, 2011. pp. 293–297.

9. Podzolkov A.V., Fadeev V.V. High and low TSH-range: clinical, psycho-emotional sphere and the quality of life in patients with hypothyroidism // Klin.eksper. thyroidologists. Number 4. 2010. pp. 58–59.

10. Sviridonova M.A., Fadeev V.V., Ilyin A.V. Circadian and individual variation of TSH-range and thyroid hormones in patients without thyroid disease // Klin.eksper. thyroidologists. Number 1. 2010. pp. 39–40.

11. Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Hypothyroidism: A Guide for Physicians. M. RCT Council to press 2003. pp. 216.

Рецензенты:

Мирошников С.А., д.б.н., профессор, исполнительный директор Института биоэлементологии ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург;
Дерябин Д.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616.71-018.46-005-003.219

ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГАЗОВ НА ЭРИТРОПОЭЗ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

Овсянникова О.А., Осипенко М.Д., Карпеева Д.В.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», Астрахань, e-mail: radmila56@mail.ru

Впервые изучены функциональные показатели эритропоэза в костном мозге крыс на различных этапах онтогенеза в норме и при воздействии субтоксических концентраций природного серосодержащего газа. Функциональные показатели эритропоэза были рассчитаны на основе абсолютного количества эритробластических островков разных классов зрелости. В норме имеется два типа возрастной динамики функциональных показателей эритропоэза: первый тип, характерный для общего количества колонеобразующих единиц эритроцитов (КОЕэ), вступивших в дифференциацию, и показателя интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию – это монотонное снижение с возрастом. Второй тип, присущий показателю созревания эритробластических островков и показателю повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, – повышение значений от неполовозрелого к зрелому возрасту и неизменность к старческому. Токсическое влияние серосодержащего газа оказывает воздействие на все функциональные показатели эритропоэза. Наиболее выраженное экосенситивное действие на эритрон отмечается в неполовозрелом возрасте экспериментальных животных. В то же время он относительно устойчив в зрелом возрасте и проявляет разбалансированность процессов саморегуляции в старческом возрасте.

Ключевые слова: функциональные показатели эритропоэза, этапы онтогенеза, серосодержащий газ, костный мозг, экспериментальные животные

THE EFFECTS OF SULFUR-CONTAINING GASES ON ERYTHROPOIESIS AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS

Ovsyannikova O.A., Osipenko M.D., Karpeeva D.V.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, e-mail: radmila56@mail.ru

The first time the functional indices of erythropoiesis in the bone marrow of rats at different stages of ontogeny in normal and effects of subtoxic concentrations of sulfur-containing natural gas. Functional indices of erythropoiesis were calculated based on the absolute number of erythroblastic islands of different classes of maturity. Normally, there are two types of age dynamics of the functional parameters of erythropoiesis: the first type, which is characteristic for the total colony-forming units of red blood cells (KOEe), entered into the differentiation of intensity and involvement in dif-KOEe rentsiatsiyu – is monotonic decrease with age. The second type of inherent indicator of maturation of erythroblastic islands and re-index the involvement of macrophages in erythropoiesis – increasing values from immature to mature age and permanence to the senile. The toxic effect of sulfur dioxide affects all functional parameters of erythropoiesis. The most pronounced effect on ekosenitivnoe erythron noted in immature age of the experimental animals. At the same time, it is relatively stable in the mature and shows the imbalance of self-control processes in old age.

Keywords: functional indicators of erythropoiesis, the stages of ontogeny, sulfur dioxide, bone marrow, experimental animals

Ухудшение экологической обстановки в мире и в Астраханском регионе, связанное, не в последнюю очередь, с загрязнением атмосферного воздуха, настоятельно требует изучения механизмов влияния на жизнеобеспечивающие биологические системы, к которым, несомненно, относится система эритропоэза, антропогенных факторов, в том числе и серосодержащих газов [1, 2, 6, 7, 9].

Представляется актуальным, с теоретической и практической точек зрения, комплексное экспериментальное изучение влияния серосодержащих газов в концентрациях, реально встречающихся в производственных условиях, а также в зонах влияния нефтехимических производств, на условия и механизмы эритропоэза на качественно различающихся этапах постнаталь-

ного развития и поиск эффективных путей уменьшения этого влияния.

Целью настоящего исследования является экспериментальная оценка воздействия серосодержащего газа на эритропоэз на различных этапах онтогенеза.

Материал и методы исследования

Расчет количественных показателей, характеризующих состояние эритропоэза в эритробластических островках (ЭО), производился по методу Л.В. Ворговой и Ю.М.Захарова на основе полученных данных о количестве ЭО в костном мозге животных и их распределении по классам зрелости [5]. Определялось:

1) общее количество колонеобразующих единиц эритроцитов (КОЕэ), вступивших в дифференциацию, как сумма всех ЭО и реконструирующихся эритробластических островков (ЭОрек) в костном мозге одной бедренной кости:

$$A_1 = \sum \text{ЭО} + \text{ЭОрек};$$

2) показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию, как сумма ЭО 1-го класса зрелости и реконструирующихся ЭО в костном мозге одной бедренной кости:

$$A_2 = \text{ЭО}_1 + \text{ЭО}_{\text{рек}};$$

3) показатель созревания ЭО, как отношение ЭО с созревающими эритроидными клетками к ЭО с пролиферирующими клетками:

$$A_3 = \frac{\text{ЭО}_3 + \text{ЭО}_{\text{инв}}}{\text{ЭО}_1 + \text{ЭО}_2 + \text{ЭО}_{\text{рек}}};$$

4) показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз, как отношение числа реконструирующихся ЭО к числу инволюцирующих:

$$A_4 = \frac{\text{ЭО}_{\text{рек}}}{\text{ЭО}_{\text{инв}}}.$$

Эксперимент проведен на 72 белых нелинейных крысах-самцах. Были сформированы два типа групп экспериментальных животных:

I – контрольные;

II – подвергающиеся воздействию серосодержащего газа.

Каждый тип состоял из трех групп по 12 особей в каждой. Животные в них находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на выбранных для изучения этапах постнатального онтогенеза (табл. 1).

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных в соответствии с периодами онтогенеза человека

Человек	Лабораторные крысы	
Период	Период	Возраст (до суток)
Детский	Неполовозрелый	36
Взрослый	Зрелый	435
Пожилой возраст	Старческий	810

Табл. 1 построена по данным, приведенным в работах [3, 4].

В качестве токсического агента был применен природный осушенный газ Астраханского газоконденсатного месторождения. В экспериментах использовалась концентрация газа в газовой смеси, составляющая $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$ по сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Затравка серосодержащим газом проводилась 4 часа в осенне-зимние сезоны статическим методом с одновременным нахождением в камере 6 особей ежедневно в течение 30 дней, за исключением воскресных дней, строго с 10 до 14 часов, температура в камере составляла $+22 \pm 2^\circ\text{C}$. Относительная влажность в ходе эксперимента повышалась с 53 ± 4 до $66 \pm 6\%$.

Концентрация газа и условия эксперимента полностью соответствуют требованиям, изложенным в издании ВОЗ [8], и «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.84).

Контрольными являлись крысы аналогичных экспериментальным возрастным групп, которые по 6 особей находились также 4 часа в герметически закрытой затравочной камере в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, воздействие газообразных серосодержащих поллютантов вызывает выраженный эритроцитоз у подопытных животных, что представлено в табл. 2.

Негативное воздействие газообразных поллютантов на красную кровь интенсивнее всего проявляется у молодых крыс, что выражается повышением содержания эритроцитов в периферической крови по отношению к соответствующему возрастному контролю на 53%. Следом за этой возрастной группой по выраженности токсического эффекта следуют животные старческого возраста (повышение на 48%).

Таблица 2

Содержание эритроцитов у крыс различного возраста в контроле и после воздействия серосодержащего газа ($\cdot 10^{12} / \text{л}$)

Возраст	Неполовозрелый	Зрелый	Старческий
Контроль ($M \pm m$)	$4,60 \pm 0,29$	$6,59 \pm 0,27$	$4,14 \pm 0,25$
P*		$< 0,05$	$< 0,05$
Воздействие ($M \pm m$)	$9,13 \pm 0,27$	$8,56 \pm 0,28$	$7,97 \pm 0,26$
P*		$< 0,05$	$< 0,05$
P**	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Примечания:

* по отношению к предыдущему возрасту в той же группе;

** по отношению к возрастному контролю.

Относительно устойчивыми являются крысы зрелого возраста, демонстрирующие повышение содержания эритроцитов

на 23%. Все выявленные токсические изменения статистически высокодостоверны ($P < 0,01$).

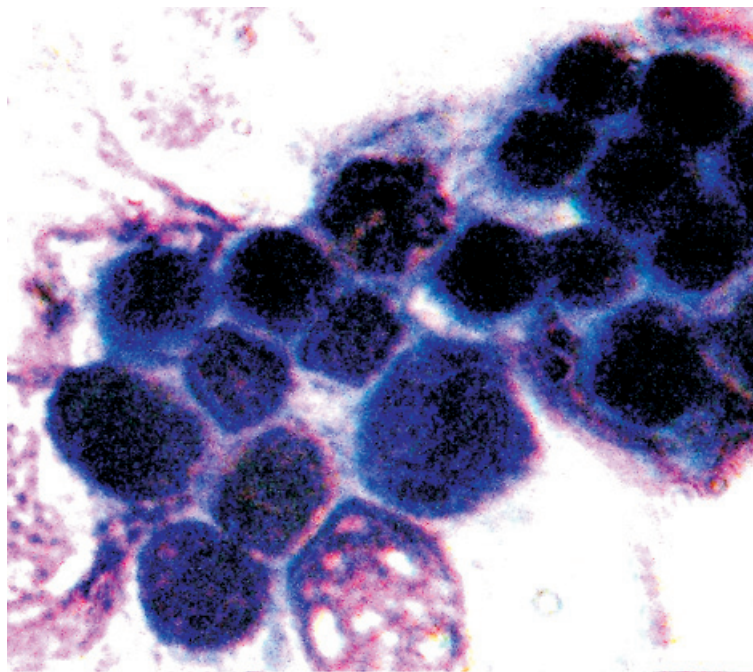
Исследование функциональных показателей эритропоэза, которые были рассчитаны на основе абсолютного количества ЭО разных классов зрелости, помогает выяснить причины вышеизложенных эффектов.

Прежде всего, необходимо отметить, что в норме имеется два типа возрастной динамики функциональных показателей эритропоэза. Первый тип, которому следуют показатели A_1 и A_2 , – это монотонное снижение с возрастом. Второй тип, характерный для показателей A_3 и A_4 , – повышение значений от неполовозрелого к зрелому возрасту и неизменность к старческому (табл. 3).

Токсическое влияние серосодержащего газа оказывает воздействие на все функциональные показатели эритропоэза. Наиболее выраженное разбалансирующее влияние на эритропоэз наблюдается в неполовозрелом возрасте экспериментальных животных.

Таблица 3
Функциональные показатели эритропоэза в эритробластических островках крыс на этапах онтогенеза в норме и после воздействия серосодержащего газа

Возраст		Неполо- возрелый	Зрелый	Старческий
A_1	Норма	412,4	313,5	243,1
	Эксп-т	612,3	415,5	185,8
A_2	Норма	104,6	68,8	54,6
	Эксп-т	229,6	138,9	36,2
A_3	Норма	1,1	1,4	1,4
	Эксп-т	0,4	0,8	1,3
A_4	Норма	0,8	0,5	0,5
	Эксп-т	1,8	1,1	0,2



Эритробластический островок крысы старческого возраста с вакуолизированным центральным макрофагом (стрелка). Окраска нейтральным красным. Ув. $\times 90$

В зрелом возрасте экспериментальных животных наблюдается тенденция к стабилизации процессов эритропоэза, несмотря на альтерирующее воздействие, что следует из приближения значений его функциональных показателей к возрастной норме.

Старческий возраст характеризуется практически полным возвращением к норме показателя A_3 , который свидетельствует о достаточном уровне процесса созревания ЭО, и значениями ниже возрастной нормы остальных показателей. Особую тревогу в этом возрасте вызывает состояние пока-

зателя A_4 , имеющего значения значительно ниже возрастной нормы, что свидетельствует о торможении повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (рисунок).

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие **выводы**:

1. Токсическое воздействие серосодержащего газа значительно ослабляет и дезорганизует регуляцию в системе эритрона.

2. Наиболее выраженное экосенситивное действие на эритроцитотворение отмечается в неполовозрелом возрасте экспериментальных животных, состояние эритропоэза относи-

тельно устойчиво в зрелом возрасте и проявляет разбалансированность процессов саморегуляции в старческом периоде.

Список литературы

1. Асфандияров Р.И. Влияние газообразных серосодержащих поллютантов на газотранспортирующий компартмент и русло системы микроциркуляции в легких в зависимости от возраста / Р.И. Асфандияров, А.Е. Лазько // Влияние антропогенных факторов на структурные преобразования клеток, тканей и органов человека и животных: тезисы докл. Всеросс. конф. – Волгоград, 1995. – С. 9.
2. Бучин В.Н. Экология и здоровье человека // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 8–9.
3. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 22. – № 4. – С. 125–126.
4. Лабораторные животные / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – Киев: Вища школа, 1983. – 381 С.
5. Захаров Ю.М. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменения их клеточного состава / Ю.М. Захаров, М.Ю. Мельников, А.Г. Рассохин // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1990. – № 5. – С. 38–42.
6. Кушнир Л.А., Гребенюк А.Н. Оценка риска здоровью сотрудников газоснабжения от воздействия химических факторов производственной среды [Электронный ресурс] // сайт. – WWW.MEDLINE.RU. – ВОЗ. – 2010. – т. 11. – С. 658–665.
7. Новиков А.В., Новикова В.А. Влияние загрязнения атмосферы на здоровье человека / Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 133–134.
8. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Ч.1. – Женева: ВОЗ, 1981. – 312 с.
9. Серосодержащие газы, их действие на организм и пути дезинтоксикации в эксперименте / Н.Н. Тризно, Ф.Р. Асфандияров, И.А. Беднов., А.К. Аюпова. – Астрахань: Изд-во Астрахан. гос. мед. акад., 2005. – 116 с.

References

1. Asfandiyarov R.I. Vliyaniye gazoobraznykh serosoderzhashchih pollutantov na gazotransportiruyushij kompartment i

ruslo sistemy mikrocirkulyacii v legkih v zavisimosti ot vozrasta / R.I. Asfandiyarov, A.E. Laz'ko // Vliyaniye antropogennykh faktorov na strukturnye preobrazovaniya kletok, tkanej i organov cheloveka i zhivotnyh: tezisy dokl. Vseross. Konf. Volgograd. 1995. pp. 9.

2. Buchin V.N. Ekologiya i zdorov'e cheloveka / Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2007. no. 2. pp. 8–9.

3. Gelashvili O.A. Variant periodizacii biologicheski sxodnykh stadij ontogeneza cheloveka i krysy / Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008. t.22. no. 4. pp. 125–126.

4. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratornye zhivotnye Kiev: Vischa shkola. 1983. 381 p.

5. Zaharov Yu.M. Klassifikaciya [ritroblasticheskikh ostrovkov kostnogo mozga s uchetoм izmeneniya ih kletochnoгo sostava / Yu.M. Zaharov, M.Yu. Mel'nikov, A.G. Rassohin // Arh. anat., gistol. i jmbriol. 1990. no. 5. pp. 38–42.

6. Kushnir L.A., Grebenyuk A.N. Ocenka riska zdorov'yu sotrudnikov gazosnabzheniya ot vozdejstviya himicheskikh faktorov proizvodstvennoj sredy [Elektronnyj resurs] // sajt. WWW.MEDLINE.RU. VOZ. 2010. t. 11. pp. 658–665.

7. Novikov A.V., Novikova V.A. Vliyaniye zagryazneniya atmosfery na zdorov'e cheloveka / Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2007. no. 2. pp. 133–134.

8. Principy i metody ocenki toksichnosti himicheskikh veshchv [Tekst] / Ch.1. Zheneva, VOZ, 1981. 312 p.

9. Trizno N.N. Serosoderzhaschie gazy, ih dejstvie na organizm i puti dezintoksikacii v jksperimente / N.N. Trizno, F.R. Asfandiyarov, I.A. Bednov., A.K. Ayupova. Astrahan': Izd-vo Astrahan. gos. med. akad., 2005. 116 p.

Рецензенты:

Лазько А.Е., д.м.н., профессор, академик РАЕ, заведующий кафедрой патологической анатомии Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань;

Людмила Г.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616.61-008 : 616.155

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В РЕАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Осиков М.В., ²Тригорьев Т.А., ¹Федосов А.А.

¹ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Челябинск, e-mail: mvo2003@list.ru;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: aya111@mail.ru

Исследована тромбоцитарно-клеточная кооперация в крови в условиях дефицита эндогенного эритропоэтина (ЭПО) (группа II, $n = 24$) и при введении экзогенного ЭПО (группа III, $n = 38$) у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Контрольная группа (группа I, $n = 25$) – клинически здоровые добровольцы. Рекомбинантный человеческий ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche», Швейцария) вводили в разовой дозе 2000–4000 МЕ, течение суммарная доза около 50000 МЕ. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия исследовали на проточном цитофлюориметре с использованием моноклональных антител, меченных CD41-FITC; CD61-FITC; CD42b-PE. Эритроцитарно-тромбоцитарные коагрегаты определяли в камере Горяева после перемешивания и инкубации суспензии эритроцитов и тромбоцитов. Установлено, что при ХПН увеличивается количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов, уменьшается количество тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов. Применение ЭПО приводит к частичной (взаимодействие тромбоцитов с моноцитами) или полной (взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами, лимфоцитами и эритроцитами) нормализации клеточной кооперации. Механизм действия ЭПО, в том числе, обусловлен увеличением количества эритроцитов в периферической крови.

Ключевые слова: эритропоэтин, тромбоциты, кооперация клеток крови, хроническая почечная недостаточность

ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN IMPLEMENTATION OF PLATELET-CELL INTERACTIONS IN THE BLOOD IN CASE OF CHRONIC RENAL FAILURE

¹Osikov M.V., ²Grigoryev T.A., ¹Fedosov A.A.

¹«Chelyabinsk State Medical Academy of Health Ministry of Russia», Chelyabinsk, e-mail: mvo2003@list.ru;

²Chelyabinsk Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: aya111@mail.ru

The study presents platelet-cell interaction in the blood in case of endogenous erythropoietin deficiency (EPO) (group II, $n = 24$) and the administration of exogenous EPO (group III, $n = 38$) in patients with chronic renal failure (CRF) undergoing long-term treatment in dialysis unit of Chelyabinsk Regional Hospital. Clinically healthy volunteers were enrolled in control group (group I, $n = 25$). Recombinant human EPO in Recormon® (INN: epoetin beta, manufactured by Roche, Switzerland) was injected at a single dose of 2000–4000 IU, total dose of about 50,000 IU. Platelet-leukocyte interactions were studied by flow cytometry using monoclonal antibodies labeled with CD41-FITC; CD61-FITC; CD42b-PE. Having mixed and incubated the suspension of erythrocytes and platelets, erythrocyte-platelet co-aggregations were counted in Goryaev chamber. In case of chronic renal failure it was revealed that platelet-neutrophil and platelet-monocyte co-aggregation amount increases and platelet-lymphocyte and platelet-erythrocyte co-aggregations amount decreases. The administration of EPO results in partial (the interaction of platelets with monocytes) or complete (platelet interaction with neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes) normalization of cell cooperation. The mechanism of EPO action as well is due to the increase of erythrocyte production in the peripheral blood.

Keywords: erythropoietin, platelets, blood cells cooperation, chronic renal failure

Эритропоэтин (ЭПО) секретируется в кровь пери- и тубулярными клетками почек в физиологических условиях, что обеспечивает его постоянный базальный уровень в крови, который в свою очередь значительно возрастает при адаптации к гипоксии, когда синтез и секреция ЭПО повышаются в десятки раз. Наличие ЭПО в крови обеспечивает его постоянный контакт с эндотелиоцитами и клетками крови. Рецепторы для ЭПО обнаружены на эндотелиальных клетках, можно предположить их наличие на клетках крови, в первую очередь, на различных популяциях лейкоцитов и тромбоцитах, учитывая, в том

числе, тот факт, что многие протекторные эффекты ЭПО, особенно при токсическом и/или гипоксическом повреждении клеток, реализуются через рецептор-1 опухоли-некротизирующего фактора, а также сопряжены с активацией субъединицы β cR КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-5 [15]. Это позволяет предположить вмешательство ЭПО в реализацию функциональной активности тромбоцитов, в том числе межклеточные взаимодействия, опосредованные изменением экспрессии адгезивных молекул, трансформацией мембранных фосфолипидов и др. факторами. Ранее нами продемонстрированы негемопоэтические эф-

фекты ЭПО при хронической почечной недостаточности (ХПН) [4].

Цель исследования – изучение влияния эритропоэтина на тромбоцитарно-клеточные взаимодействия в крови при хронической почечной недостаточности.

Материал и методы исследования

Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включено 62 больных, в том числе 32 женщины и 30 мужчин, средний возраст $47,96 \pm 1,33$ лет. Критерии исключения: декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем; наличие в анамнезе туберкулеза, венерических заболеваний, гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологической патологии; острые нарушения церебрального кровообращения; наличие острого воспалительного процесса; болезни с гематологическими заболеваниями и системными васкулитами; беременность. Все больные ХПН 3 раза в неделю в течение 4 часов получали гемодиализную терапию на аппарате «Искусственная почка» 4008S/VIBAG фирмы «Fresenius» (Германия). Контрольная группа (группа I, $n = 25$) представлена клинически здоровыми добровольцами – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа II – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе ($n = 24$). Группа III – больные ХПН, находящиеся на гемодиализе и получающие рекомбинантный человеческий ЭПО в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпозтин бэта, «Roche», Швейцария) 2 раза в неделю внутривенно в дозе 2000–4000 МЕ в течение 2 месяцев ($n = 38$). Суммарная доза введенного ЭПО составила около 50000 МЕ. Кровь для исследований у больных ХПН забирали из артериального колена артерио-венозной фистулы до сеанса гемодиализа.

Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия исследовали на проточном цитофлюориметре «FACS Canto-II» (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных CD41- FITC (Beckman Coulter, США); CD61- FITC (Beckman Coulter, США); CD42b – PE (BD Pharmingen, США). Субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, моноциты и нейтрофилы) выделяли по интенсивности экспрессии CD45 и характеристикам светорассеяния. Учитывая, что гликопротеины CD41+, CD42b+, CD61 + присутствуют только тромбоцитам, свечение их на лейкоцитах свидетельствует о кооперации лейкоцитов с тромбоцитами. Оценка тромбоцитарно-лейкоцитарных коопераций осуществлялась по относительному количеству лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, взаимодействующих с тромбоцитами. Эритроцитарно-тромбоцитарные взаимодействия исследовали после перемешивания и инкубации суспензии эритроцитов и тромбоцитов с концентрацией $300 \cdot 10^9/\text{л}$ и $10 \cdot 10^{10}/\text{л}$ соответственно: в камере Горяева подсчитывали количество эритроцитарно-тромбоцитарных коагратов (ЭТК) в единице объема; коаграты дифференцировали на малые (количество эритроцитов и тромбоцитов в розетке не превышает 3 клеток) и большие (количество эритроцитов и тромбоцитов в розетке больше 3) [1, 2, 14]. Количество тромбо-

цитов определяли на гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония) волнометрическим методом. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows». Характеристика выборок представлена в формате « $M \pm m$ », где M – среднее арифметическое значение признака, m – стандартная ошибка среднего. Для анализа вида распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилка, для проверки равенства дисперсий в группах – критерий Левена. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна-Уитни (U), Вальда-Вольфовицка (WW). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между показателями использовали методы корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных ХПН адгезия тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами увеличивается, причем в большей степени с моноцитами (прирост 84%), а не с нейтрофилами (прирост 31%) (табл. 1). В то же время количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагратов снижается в среднем на 27%. Показателен сам факт тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, учитывая известные агрессивные свойства лейкоцитов, в первую очередь, фагоцитов. Оказывается, что структурное взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами и моноцитами приводит к взаимной активации этих клеток по аутокринному и паракринному механизмам. В частности, у нейтрофилов и моноцитов повышается адгезия, хемотаксис, хемокинез и фагоцитарная активность, у тромбоцитов активируется метаболизм, что отражается увеличением синтеза тромбосана A_2 и других факторов. Тромбоцитарно-моноцитарная коагрегация регулирует участие моноцитов не только в фагоцитарных реакциях, но и в коагуляционном каскаде в связи с экспрессией тканевого фактора, β_2 -интегринов и секрецией цитокинов [8]. Механизмы, опосредующие тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, до конца не ясны. Полагают, что взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами определяются P-селектином на тромбоцитах и L-селектином на лейкоцитах, более прочные связи образуются между ICAM-2 и Gr Pb-IIIa на тромбоцитах и β_2 -интегрином на нейтрофилах [9].

Кроме взаимодействия с лейкоцитами, тромбоциты активно вступают в контакт с эритроцитами. В табл. 2 приведены данные о количестве тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов у больных ХПН. Установлено, что количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов уменьшается за счет малых и больших форм.

Возможно, что феномен тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий в крови может отражать трофическую функцию эритроцитов по отношению к кровяным пластинкам, т.к эритроцитарные мембраны могут выступать в качестве доноров фосфолипидов для тромбоцитов. Показано, что в организме происходит прямой и быстрый обмен между плазматическими и тромбоцитарными фосфолипидами с последующим их включением в мембранные липиды. Известно, что эритроциты при ХПН имеют количественные и качественные изменения фосфолипидного состава мембран: за счет активации процессов свободно-радикального окисления снижена подвижность ацильных цепей фосфолипидов и увеличена упорядоченность мембранных липидов и полярность липидного бислоя, повышается содержание фосфатидилсерина на поверхности эритроцита. Важным следствием экстернализации фосфатидилсерина является феномен повышенной адгезивности эритроцитов к сосудистому эндотелию и клеткам крови [6].

Кроме этого, нельзя исключить взаимные регуляторные влияния эритроцитов и тромбоцитов. В литературе есть данные о повышении функциональной активности тромбоцитов, контактирующих с эритроцитами, опосредованной увеличением синтеза тромбосана A_2 . Механизмы, обеспечивающие тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия в крови, точно неизвестны. Полагают, что они могут быть связаны с тромбоцитарными рецепторами $GpIIIb$ (CD36) и $GpIb$, но не с vWF, тромбоспондином, Р-селектином и CD47 [10]. Экспози-

ция эритроцитов с тромбоцитами оказывает проагрегантный эффект, приводит к высвобождению тромбоцитарных факторов P_3 , P_4 , P_{10} . Механизмом активации тромбоцитов является усиление процессов перекисного окисления липидов не только в плазме, самих тромбоцитах, но и в эритроцитах [2]. Можно предположить, что формирование тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов вносит вклад в изменение гемореологии у больных ХПН, аналогично тому, как это установлено в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета и некоторой хирургической патологии.

Изменение кооперации тромбоцитов и эритроцитов у больных ХПН зависит от развития анемии. Ранее нами была зафиксирована нормохромная, нормоцитарная анемия у больных ХПН [3]. Обнаружено, что общее количество тромбоцитарно-эритроцитарных коагрегатов до процедуры гемодиализа уменьшается по мере снижения количества эритроцитов в периферической крови (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,65$; $p < 0,05$). В то же время общеизвестно, что эритроцитам принадлежит ключевая роль в формировании гемореологии, особенно на уровне микроциркуляции, что определяется их количеством и поведением в кровотоке.

Установлено значимое влияние ЭПО на кооперацию тромбоцитов с другими клетками крови, лейкоцитами и эритроцитами, у больных ХПН (табл. 1, 2). Так, ЭПО уменьшает количество тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагрегатов и увеличивает количество тромбоцитарно-лимфоцитарных коагрегатов.

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия у больных ХПН ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН ($n = 24$)	Группа 3: ХПН + ЭПО ($n = 38$)
Тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты, % клеток		$24,58 \pm 0,93$	$32,16 \pm 4,05$ $p_1 < 0,001$ (WW)	$24,78 \pm 0,71$ $p_2 < 0,001$ (WW)
Тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты, % клеток		$23,12 \pm 0,79$	$42,59 \pm 5,54$ $p_1 = 0,001$ (WW)	$29,75 \pm 1,96$ $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,002$ (WW)
Тромбоцитарно-лимфоцитарные агрегаты, % клеток		$20,76 \pm 0,63$	$15,17 \pm 0,64$ $p_1 < 0,001$	$21,22 \pm 0,76$ $p_2 < 0,001$

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна-Уитни (WW –Вальда-Вольфовитца).

Полагаем, что снижение способности тромбоцитов к взаимодействию с нейтрофилами и моноцитами в определенной мере обусловлено уменьшением представительства $GpIIIb$ на поверхности тром-

боцитов. В то же время изменение тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий может быть связано с влиянием ЭПО не только на тромбоциты, но и на лейкоциты. Показано, что нейтрофилы, моноциты, Т-

и В-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ЭПО, что предполагает участие ЭПО в важных внутриклеточных сигнальных путях, опосредующих функциональную активность и жизнеспособность этих клеток. В частности, ЭПО обладает способностью снижать адгезивную способность фагоцитов к эндотелию в патогенезе постишемической дисфункции миокарда [13]. У больных ХПН ЭПО предупреждает чрезмерную активацию фагоцитов в ходе диализной процедуры [12]. Кроме того, известно, что у больных ХПН, получающих гемодиализную терапию, усиливается апоптоз лимфоцитов, в особенности Т-лимфоцитов [7]. ЭПО как антиапоптогенный фактор может подавлять апоптоз и, как следствие, увеличивать количество функционально активных лимфоцитов,

способных взаимодействовать с тромбоцитами. Полагают, что такие эффекты ЭПО опосредованы рецептор I опухольнекротизирующего фактора и обеспечиваются внутриклеточной перекрестной сигнализацией через активацию антиапоптотического транскрипционного фактора NF- κ B и JANUS-2/STAT киназы с последующей активацией экспрессии генов bcl-XL и синтеза антиапоптогенных белков [15]. Причем, эффекты ЭПО на экспрессию pSTAT5 в CD4 + лимфоцитах являются дозозависимыми [11].

Применение ЭПО у больных ХПН приводит к повышению, и как следствие, нормализации количества эритроцитарно-тромбоцитарных коагратов (табл. 2). Эффекты ЭПО реализуются за счет их влияния на формирование малых коагратов.

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на тромбоцитарно-эритроцитарные взаимодействия у больных ХПН ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН ($n = 24$)	Группа 4: ХПН + ЭПО ($n = 38$)
Малые коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$		$109,82 \pm 8,15$	$76,84 \pm 8,08$ $p_1 < 0,01$	$98,18 \pm 5,36$ $p_2 = 0,005$ (WW)
Большие коагрегаты, $\cdot 10^9/\text{л}$		$10,73 \pm 1,87$	$7,48 \pm 1,19$ $p_1 = 0,05$ (WW)	$8,73 \pm 1,29$
Всего, $\cdot 10^9/\text{л}$		$120,55 \pm 9,55$	$84,32 \pm 9,12$ $p_1 = 0,01$	$106,91 \pm 6,32$ $p_2 = 0,005$ (WW)

Полученные результаты могут быть связаны с протекторными эффектами ЭПО в отношении эритроцитов в кровотоке. Имеются сведения о прямом антиоксидантном эффекте ЭПО в отношении эритроцитов, который связан с увеличением содержания глутатиона, снижением генерации кислородных радикалов, накоплением гидроперекисей липидов и, как следствие, стабилизацией цитоплазматической мембраны, маркируемой экстернализацией фосфатидилсерина [5]. Кроме этого, нельзя исключить тот факт, что восстановление тромбоцитарно-эритроцитарных взаимодействий, определяемое по количеству коагратов, может быть обусловлено увеличением количества тромбоцитов и эритроцитов в крови на фоне применения ЭПО. Обнаружена положительная слабая связь между количеством тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов и количеством эритроцитов в крови ($R = 0,27$; $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, у больных ХПН изменяется кооперация тромбоцитов с другими клетками крови: увеличивается количество

тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных коагратов, уменьшается количество тромбоцитарно-лимфоцитарных и тромбоцитарно-эритроцитарных коагратов. ЭПО вмешивается в реализацию тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови у больных ХПН и приводит к частичной или полной нормализации клеточной кооперации. Механизм действия ЭПО, в том числе, обусловлен увеличением количества эритроцитов в периферической крови.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 12-04-31726 «Механизм влияния эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов».

Список литературы

- Осиков М.В. К патогенезу нарушений гемореологии при печеночной недостаточности и их коррекция церулоплазмином / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 4. – С. 55–60.
- Осиков М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процессии его регуляция реактантами острой фазы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2008. – 44 с.

3. Осиков М.В. Анализ гематологических эффектов эритропоэтина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, К.В. Ахматов, В.Ю. Ахматов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2009. – №20 (153), Вып. 19. – С. 79–82.

4. Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 27–30.

5. Amer J. The antioxidant effect of erythropoietin on thalassemic blood cells / J. Amer, M. Dana, E. Fibach // Anemia. – 2010. – 978710. Epub 2010 Dec.

6. Bonomini M. Adherence of uremic erythrocytes to vascular endothelium decreases endothelial nitric oxide synthase expression / M. Bonomini, A. Pandolfi, N. Di Pietro et al. // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, № 5. – P. 1899–1906.

7. Borges, A. Apoptosis of peripheral CD4(+) T-lymphocytes in end-stage renal disease patients under hemodialysis and rEPO therapies / A. Borges, M. Borges, J. Fernandes // Ren. Fail. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 138–143.

8. Da Costa Martins, P. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation / P. da Costa Martins, N. van den Berk, L.H. Ulfman et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 193–199.

9. Ehlers, R. Targeting Platelet-Leukocyte Interactions: Identification of the Integrin Mac-1 Binding Site for the Platelet Counter Receptor Glycoprotein Ib / R. Ehlers, V. Ustinov, Z. Chen et al. // J. Exper. Med. – 2003. – Vol. 198, № 7. – P. 1077–1088.

10. Goel M.S. Adhesion of normal erythrocytes at depressed venous shear rates to activated neutrophils, activated platelets, and fibrin polymerized from plasma / M.S. Goel, S.L. Diamond // Blood. – 2002. – Vol. 100, № 10. – P. 3797–3803.

11. Lisowska K.A. Flow cytometric analysis of STAT5 phosphorylation and CD95 expression in CD4(+) T lymphocytes treated with recombinanthuman erythropoietin / K.A. Lisowska, A. Dębska-Ślizień, A. Jasiulewicz // J. Recept. Signal. Transduct. Res. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 241–246.

12. Pereira R. Neutrophil and monocyte activation in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship with resistance to recombinant human erythropoietin and to the hemodialysis procedure / R. Pereira, E. Costa, M. Goncalves // Hemodial Int. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 295–301.

13. Schramm R. Erythropoietin inhibits post-ischemic leukocyte adhesion but does not affect rejection in murine cardiac allografts / R. Schramm, S. Kirsch, H.J. Schäfers // J. Heart Lung. Transplant. – 2010. – Vol. 29, № 10. – P. 1185–1192.

14. Sirolli V. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis / V. Sirolli, L. Strizzi, S. Di Stante et al. // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 834–839.

15. Taoufik E. TNF receptor I sensitizes neurons to erythropoietin – and VEGF-mediated neuroprotection after ischemic and excitotoxic injury / E. Taoufik, E. Petit, D. Divoux et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 22, № 105. – P. 6185–6190.

References

1. Osikov M.V., Krivohizhina L.V. Tromboz, gemostaz i reologija., 2005, no. 4, pp. 55–60.

2. Osikov M.V. Reaktivny'e izmeneniya kletochnogomoral'noj sistemy' organizma kak tipovoj patologicheskoy processii ego regulyaciya reaktantami ostrojfazy' [Jet changes of cellular and humoral system of an organism as standard pathological processions its regulation by reactant of a sharp phase], Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Chelyabinsk, 2008. 44 p.

3. Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Ahmatov K.V., Ahmatov V.Ju. Analiz gematologicheskikh jeffektov jeritropojetina u bol'nyhh ronicheskoy pochechnoj nedotatochnost'ju, nahodjajiwisja na dialize [Analysis of haematological effects of erythropoietin in patients with chronic renal failure on dialysis]. Vestnik Juzhno-Ural'skogogo sudarstvennogo universiteta. 2009, no. 20 (153), vol. 19. pp. 79–82.

4. Osikov M.V., Bjulleten'j eksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2012, vol. 153, no. 1, pp. 27–30.

5. Amer J., Dana M., Fibach E. Anemia, 2010, 978710, Epub 2010 Dec.

6. Bonomini M., Pandolfi A., Di Pietro N. Kidney Int., 2005, vol. 67, no 5, p. 1899–1906.

7. Borges A., Borges M., Fernandes J. Ren. Fail., 2011, vol. 33, no 2, p. 138–143.

8. Da Costa Martins P., van den Berk N., Ulfman L.H. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, vol. 24, no 1, p. 193–199.

9. Ehlers R., Ustinov V., Chen Z. J. Exper. Med., 2003, vol. 198, no 7, p. 1077–1088.

10. Goel M.S., Diamond S.L. Blood, 2002, vol. 100, no 10, p. 3797–3803.

11. Lisowska K.A., Dębska-Ślizień A., Jasiulewicz A.J. Recept. Signal. Transduct. Res., 2011, vol. 31, no 3, p. 241–246.

12. Pereira R., Costa E., Goncalves M. Hemodial. Int., 2010, vol. 14, no 3, p. 295–301.

13. Schramm R., Kirsch S., Schäfers H.J. J. Heart Lung. Transplant., 2010, vol. 29, no 10, p. 1185–1192.

14. Sirolli V., Strizzi L., Di Stante S. Thromb. Haemost., 2001, vol. 86, no 3, p. 834–839.

15. Taoufik E., Petit E., Divoux D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, vol. 22, no 105, p. 6185–6190.

Рецензенты:

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Челябинск;

Абрамовских О.С., д.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 61: 57.086+616-053.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Погодаева Т.В., Лучанинова В.Н.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Владивосток,
e-mail: sunny-red@yandex.ru

Исследование посвящено отбору информативных биохимических тестов для разработки программы выявления новорожденных с высоким риском повреждения почек. С этой целью было обследовано 53 новорожденных ребенка: основная группа (40 человек) состояла из новорожденных, перенесших хроническую гипоксию внутриутробно и/или острую асфиксию во время и в первые часы после рождения, контрольная группа (13 человек) включала здоровых новорожденных детей. В их крови и моче определялись показатели, изменяющиеся при ишемии почек и нарушении их функции (креатинин в крови и моче, лактат в крови и моче, скорость клубочковой фильтрации, микроальбумин и карбоангидраза в моче, электролиты (Na⁺, K⁺, Cl⁻) в крови и моче). В результате исследования и статистической обработки полученных данных были определены биохимические критерии реализации патологии органов мочевой системы у новорожденных после перенесённой гипоксии. Авторы рекомендуют внести выявленные закономерности в программу неонатального скрининга.

Ключевые слова: новорожденные, нефропатия, гипоксия, прогнозирование

STUDY OF THE HOMEOSTATIC FUNCTIONS KIDNEY FOR PREDICTION NEWBORNS NEPHROPATHIES

Pogodaeva T.V., Luchaninova V.N.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: sunny-red@yandex.ru

This study is devoted to the selection of informative biochemical tests for the development of a program for identifying newborns with a high risk of kidney damage. For this purpose, 53 newborns were examined. The main group (40 patients) consisted of newborns undergoing chronic hypoxia in utero and / or severe asphyxia during and in the first hours after birth. The control group (13 patients) consisted of healthy newborns. We measured those blood and urine rates which vary with renal ischemia and violation of their function (creatinine in blood and urine, lactate in the blood and urine, glomerular filtration rate, microalbumin and carboanhydrasa in urine, electrolytes [Na⁺, K⁺, Cl⁻] in the blood and urine). From research and statistical analysis of the data, we identified biochemical criteria for development of the urinary system disease in newborns after hypoxia. We recommend to use the identified tests in the program of neonatal screening.

Keywords: newborn, nephropathy, hypoxia, prediction

Почка новорожденного отличается от почки взрослого человека по способности к поддержанию гомеостаза. Гормоны и внутриклеточные сигнальные системы у новорожденного направлены, в первую очередь, на процессы роста и дифференцировки, а регуляция водно-электролитного баланса осуществляется менее эффективно по сравнению с почкой взрослого [13]. Перенесенная гипоксия плода и асфиксия в родах являются одной из актуальных проблем современной неонатологии [1]. При современной частоте осложненных родов практически у каждого новорожденного отмечается гипоксия той или иной степени тяжести [15]. При этом у детей, перенесших тяжелую гипоксию, имеющих сопутствующие заболевания и получавших массивную терапию, значительно возрастает частота поражений почек [2]. Из всех органов именно гистогенез почки наиболее страдает при гипоксии [11]. Реакция почек на перенесенную ишемию определяется их ролью в поддержании кислотно-щелочного равновесия крови, то есть гомеостаза [4, 6]. Хрониче-

ская фетоплацентарная недостаточность и сопутствующая ей гипоксия обуславливают нарушение нормального фетогенеза, что ведёт к отклонению гистогенеза почек плодов. Нарушение гистогенеза может проявиться пороками развития почки (у 1/5 части новорождённых) и другими достоверными критериями морфо-функциональной незрелости почек: уменьшение массы почек, асинхронное развитие сосудистого и эпителиального компонентов нефрона, нарушение дифференцировки нефрогенной ткани с персистенцией эмбриональных структур – органная дисплазия [8]. В связи с этим, очевидно, что значительное число пороков развития почек и органов мочевыделения остаётся недиагностированными при рождении, а при дальнейшем росте и развитии ребёнка они проявляются тяжёлой патологией.

Наиболее частым проявлением повреждения почек в неонатальный период является ишемическая нефропатия (ИН) [3, 14]. Диагностика ИН у новорожденных (состояние гипоксии) детей трудна, так как измене-

ния со стороны почек «маскируются» симптомами другого заболевания. И что важно, при тяжелом состоянии ребенка ограничено время для использования диагностических средств. Так как основная роль при формировании патологии в почках отводится воздействию гипоксии (как хронической, так и острой), необходим поиск таких критериев, на основании которых возможна оценка степени тяжести гипоксии. Разработка прогностических систем, позволяющих количественно учесть степень воздействия тех или иных факторов, определяемых этими критериями, во время созревания плода и сразу после рождения ребёнка явилась целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

Для исследования гомеостатических (биохимических) показателей функции почек в ответ на гипоксию группа наблюдения составила 53 ребенка. Основная группа (40 детей) состояла из новорождённых, перенесших хроническую гипоксию внутриутробно и/или острую асфиксию во время и в первые часы после рождения. Контрольная группа (13 человек) включала здоровых новорождённых детей. Клиническое исследование ребёнка проводилось в первые три дня после рождения по известным в неонатологии методикам. Биохимическое исследование включало показатели, изменяющиеся при ишемии и нарушении функции почек (креатинин в крови и моче, лактат в крови и моче, скорость клубочковой фильтрации, микроальбумин в моче, электролиты (Na⁺, K⁺, Cl⁻) в крови и моче). Их определяли с помощью системы ARCHITECT cSystems и AEROSET. Уровень карбоангидразы в моче тестировался с использованием иммуноферментного набора для количественного определения концентраций человеческой карбоангидразы IX (CA9) в супернатанте клеточных культур, сыворотке, плазме и моче. Кат.№ DCA900-96 определений, версия: 751682.1 01/07. Статистическая обработка выполнена методами параметрического анализа [12]. Из показателей описательной статистики рассчитывали средние арифметические значения (*M*, *P*), стандартные ошибки среднего значения (*m*, *mp*). При осуществлении сравнительного анализа применяли параметрический параметр Стьюдента (*t*) с определением коэффициента вероятности ошибки (*p*). Для оценки степени взаимосвязи признаков выполнен корреляционный анализ по Спирмену (рассчитывали коэффициент корреляции *R*). Для определения прогностической значимости показателей использовался статистический метод доказательной медицины, позволяющий выявить взаимоотношения между изучаемыми диагностическими тестами и реальным наличием или отсутствием заболевания. Это метод «Латинского квадрата» или четырехпольная таблица «2×2» [5]. Подсчитывались чувствительность (sensitivity); специфичность (specificity); прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов (positive predictive value): +PV и – PV; отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов (likelihood ratio): LR+ и LR-. Отношение правдоподобия отражает одновременно чувствительность и специфичность теста. Статистические величины, полученные во всех расчетах,

оценивались с помощью соответствующих критериев с пороговым уровнем достоверности не ниже 95% (*p* = 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе анамнеза детей выявлено, что в основной группе количество женщин с патологией органов мочевой системы (ОМС) 35 (87,5%), в контрольной – 7 (53,8%), что достоверно больше, чем в контрольной (*p* = 0,05). Это подтверждает, что патология ОМС у женщины повышает риск развития осложнений (асфиксии) у плодов и новорождённых. Кроме того, в основной группе выше количество курящих женщин (всего 7–17,5%), а в контрольной курящих женщин не встречалось. Количество беременностей методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в основной группе 5 (12,5%), в контрольной – 1 (7,7%). Соотношение родов естественным путем: в основной – 19 (47,5%), в контрольной группе – 10 (76,9%). Таким образом, прогноз для беременности и родов может определяться наличием или отсутствием у женщины патологии ОМС, вредных привычек, наступила беременность естественным путем или в результате ЭКО. Оценивая физиометрические и функциональные показатели новорождённых, получены следующие данные: в контрольной группе гестационный возраст детей и состояние их здоровья были в пределах нормы (37,85 ± 1,46), в основной группе этот показатель был ниже (35,47 ± 3,12). По таким показателям, как отягощенность анамнеза, гестационный возраст, оценка степени тяжести по шкалам Кайнер [16], Апгар и NTISS [9], группы достоверно отличались друг от друга (табл. 1).

Сравнив показатели гомеостаза в основной и контрольной группах, установлено, что среднее значение уровня креатинина крови в основной группе выше, чем в контрольной, показатели лактата крови значимо выше у новорождённых, перенесших асфиксию. Также при асфиксии в моче новорождённых детей обнаружено повышение уровней лактата, микроальбумина и карбоангидразы (табл. 2).

При сравнении максимальных значений показателей в основной и контрольной группах разница очевидна. Анализируя случаи с «выбывающимися» значениями микроальбумина и карбоангидразы мочи, найдены схожие характеристики: высокие показатели микроальбумина (от 113,42 до 500 мг/л) определялись у новорождённых, перенесших тяжелую асфиксию, при синдроме дыхательных расстройств тяжелой

степени тяжести и у одного ребенка легочном кровотечении с летальным исходом. У всех детей с высокими показателями карбоангидразы мочи (от 240 до 1869 ед./мл) был выставлен диагноз асфиксия средней и тяжелой степени.

Таблица 1

Клиническая характеристика новорождённых, перенесших асфиксию, в сравнении со здоровыми детьми по данным физиометрического и функционального исследования

Показатели	Основная группа, $n = 40, M \pm m$	Контрольная группа, $n = 13, M \pm m$	Достоверность p
Гестационный возраст, нед.	35,47 ± 3,12	37,85 ± 1,46	0,07
Масса тела, кг	2,71 ± 0,89	3,49 ± 0,64	0,34
Длина тела, см	47,81 ± 4,98	51,5 ± 3,1	0,31
Апгар, баллы	5,95 ± 1,93	8,46 ± 0,66	0,001
Анамнез по Кайнер (норма ≥ 19 баллов)	14,81 ± 4,4	22,38 ± 7,4	0,001
Оценка по NTISS, степень	2,18 ± 0,84	0,15 ± 0,4	0,099
Ишемическая нефропатия, степень	1,08 ± 0,94	0	0,36

Таблица 2

Биохимические показатели крови и мочи новорождённых в группах сравнения, $M \pm m$ (min – max)

Показатель (референсные значения)	Основная группа, $n = 40$	Контрольная группа, $n = 13$	Достоверность p
<i>Исследование крови</i>			
СКФ, мл/мин, (46,3 ± 4,0)	23,92 ± 1,12 (7,59–42,45)	48,63 ± 1,77 (21,25–69,32)	0,001
Креатинин, мкмоль/л (до 106 мкмоль/л)	69,65 ± 2,42 (32–188,2)	47,11 ± 0,88 (33,1–65,0)	0,169
Лактат, ммоль/л (до 4,4 ммоль/л)	8,6 ± 0,62 (1,4–22,6)	6,08 ± 0,36 (2,98–14,26)	0,012
Na ⁺ , ммоль/л (135–145 ммоль/л)	143,2 ± 0,82 (112,0–157,0)	135,54 ± 1,17 (111,0–159,0)	0,011
K ⁺ , ммоль/л (3,6–6,0 ммоль/л)	6,07 ± 0,18 (3,6–10,0)	6,02 ± 0,18 (3,3–10,0)	0,877
Cl ⁻ , ммоль/л (97–108 ммоль/л)	103,18 ± 0,80 (86,0–130,0)	102,77 ± 0,88 (93,0–124,0)	0,128
Общий билирубин, мкмоль/л (до 52 мкмоль/л)	45,17 ± 2,33 (22,8–103,0)	34,76 ± 1,08 (22,6–50,10)	0,342
<i>Исследование мочи</i>			
Креатинин, мкмоль/л (8–15 мг/кг/сут)	1,49 ± 0,16 (0,44–9,11)	2,0 ± 0,17 (0–5,29)	0,342
Лактат, ммоль/л (0,6–1,3 ммоль/л)	0,21 ± 0,05 (0,01–3,66)	0,08 ± 0,01 (0,01–0,29)	0,447
Микроальбумин, мг/л (до 30 мг/сут)	46,88 ± 9,29 (7–500)	10,92 ± 0,52 (3–22)	0,797
Микроальбумин/креатинин, усл. ед	33,62 ± 2,97 (4,01–133,33)	14,72 ± 3,03 (0–17,82)	0,053
Карбоангидраза, ед./мл (до 30 ед./мл)	217,47 ± 36,76 (0–737,1)	6,2 ± 1,17 (0–29,8)	0,045
Карбоангидраза/креатинин, усл. ед.	84,32 ± 12,46 (5,3–133,3)	3,53 ± 0,94 (0–33,4)	0,024
Na ⁺ , ммоль/л (0–340 ммоль/л)	50,3 ± 3,06 (20,0–122,0)	27,08 ± 1,10 (20,0–59,0)	0,010
K ⁺ мочи, ммоль/л (0–100 ммоль/л)	21,29 ± 1,46 (3,1–65,4)	20,09 ± 0,36 (15,0–26,8)	0,773
Cl ⁻ мочи, ммоль/л (150–2500 ммоль/сутки)	41,3 ± 2,04 (20,0–101,0)	36,15 ± 1,20 (21,0–51,0)	0,395

Итак, такие показатели, как креатинин, лактат, микроальбумин и карбоангидраза в крови и моче можно использовать в качестве тестов повреждающего воздействия на почки перенесенной ишемии, и определение этих показателей следует считать диагностически значимыми критериями повреждения почек.

Оценка изменений количества и соотношения концентрации электролитов в крови и моче (Na^+ , K^+ , Cl^-) выявила некоторые закономерности. Количество электролитов в крови – достаточно постоянная величина, даже в состоянии патологии, так как электролиты являются жизненно важной константой гомеостаза. Большее значение имеет соотношение этих показателей (Na^+ в крови в норме – 135–145 ммоль/л, K^+ в крови в норме – 3,5–6,5 ммоль/л, Cl^- в норме – 97–108 ммоль/л). В связи с тем, что один из них является компонентом межклеточного пространства (Na^+), а другой внутри клеток (K^+), их баланс тесно связан. В силу физиологических особенностей новорожденного ребенка в первые сутки его жизни отмечается некоторое увеличение количества Na^+ в крови. Значение хлора такое же, как и натрия. Его увеличение в плазме крови – признак выраженной дегидратации, уменьшение – признак значительного избытка воды в организме. Выведение с мочой увеличивается при спадении отеков, уменьшается при их развитии [7, 14]. Большой размах значений этого показателя в основной группе подтверждает это, поскольку повреждение функции почек сопровождается сменой фаз олиго-, а- и полиурии и, следовательно, электролитными изменениями. Нормальное содержание Na^+ в моче на кг массы тела составляет – от 0 до 7,2 ммоль/л/кг, K^+ – от 0 до 5,25 ммоль/л/кг [10]. В нашем исследовании эти показатели у детей контрольной группы соответствовали нормальным значениям. В основной группе концентрация Na^+ крови и моче выше среднего значения. У новорожденных, находившихся в крайне тяжелом состоянии, концентрация K^+ менялась в сторону повышения.

Итак, Na^+ и K^+ являются маркерами функционального состояния клетки, так как определяются как постоянные стабильные показатели. Их соотношение меняется при нарушении трансмембранного транспорта, то есть состояния клетки. Изменение концентрации этих химических элементов отражает степень поврежденности клеток. Так как в результате воздействия гипоксии не выявлено значительных колебаний концентрации указанных электролитов в крови, это говорит о том, что кровь – это система, более устойчивая

к ишемии, в отличие от ткани почек, клеточный состав которых наиболее подвержен губительному воздействию ишемии. Прежде всего страдает функция почек, снижается реабсорбция и повышается выведение Na^+ с мочой. Далее при повреждении клеток почки повышается содержание K^+ в моче, и его повышение отражает глубокое повреждение структур почки.

Корреляционный анализ взаимосвязи показателей, прежде всего, проведен в контрольной группе (здоровые новорожденные). Это необходимо для более корректного сравнения их с показателями корреляций в основной группе. Итак, в группе здоровых детей установлена сильная положительная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и соотношением уровня карбоангидразы мочи к креатинину мочи ($r = 0,76$) ($p = 0,001$) – это можно объяснить тем, что оба эти продукта метаболизма в норме образуются в кровеносном русле и фильтруются почками; уровнем Na^+ и Cl^- крови ($r = 0,82$) ($p = 0,056$), так как их обмен тесно связан; уровнем лактата и микроальбумина в моче ($r = 0,87$) ($p = 0,227$) – повышение этих показателей в группе здоровых новорожденных можно объяснить переходными физиологическими особенностями организма новорожденного в результате родового стресса; уровнем лактата и Na^+ в моче ($r = 0,81$) ($p = 0,001$) – также объяснимо физиологическими особенностями раннего неонатального периода; уровнем микроальбумина и Na^+ в моче ($r = 0,87$) ($p = 0,527$) – и тот и другой отражает фильтрационную активность почки. В этой же группе (контрольной) обнаружена прямая умеренная корреляционная связь между такими показателями, как креатинин мочи и лактат мочи ($r = 0,64$) ($p = 0,001$), креатинин мочи и микроальбумин ($r = 0,58$) ($p = 0,243$), креатинин мочи и электролиты мочи: Na^+ ($r = 0,40$) ($p = 0,001$), K^+ ($r = 0,47$) ($p = 0,001$), Cl^- ($r = 0,40$) ($p = 0,001$). Все перечисленные показатели определяют функциональное состояние почек. Одновременно определена обратная умеренная корреляционная связь между такими показателями, как скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина крови ($r = -0,63$) ($p = 0,784$).

В основной группе определена сильная положительная корреляционная связь между показателями микроальбумина и креатинина мочи ($r = 0,81$) ($p = 0,003$); умеренная положительная корреляционная связь между тяжестью оценки по шкале NTISS (отражающей степень медикаментозной нагрузки) и степенью ишемической нефропатии ($r = 0,40$) ($p = 0,001$); креатинином кро-

ви ($r = 0,33$) ($p = 0,001$) и лактатом ($r = 0,41$) ($p = 0,001$).

В результате исследования подтверждена связь между тяжестью гипоксии и повреждением почек. Кроме того, тяжесть ишемической нефропатии (ИН) напрямую коррелировала с уровнем креатинина крови ($r = 0,30$) ($p = 0,001$) и карбоангидразы в моче ($r = 0,38$) ($p = 0,001$). Эти данные также указывают на связь изучаемых показателей с повреждением почек и рациональность их использования для диагностики патологии почек, связанной с повреждающим действием гипоксии. Кроме того, важным является наличие прямой умеренной положительной корреляции между показателем СКФ и неблагоприятными условиями протекания беременности и родов (оценка по шкале Кайнер) ($r = 0,54$) ($p = 0,001$). Так, хроническая фетоплацентарная недостаточность, выявленная при оценке анамнеза по шкале Кайнер, отражается на функциональной активности почек плода и новорожденного. Определена также отрицательная корреляционная связь между СКФ и креатинином крови ($r = 0,67$) ($p = 0,001$). Уро-

вень креатинина крови напрямую связан с уровнем карбоангидразы мочи ($r = 0,37$) ($p = 0,013$). Увеличение обоих показателей диагностирует поражение почек при гипоксии. Очень значимо, что повышение уровня карбоангидразы (показатель гипоксии) в моче напрямую коррелировало с тяжестью ишемической нефропатии.

Таким образом, доказана рациональность определения таких показателей, как креатинин крови и мочи, лактат крови и мочи, микроальбумин и карбоангидраза мочи, электролиты крови и мочи: Na^+ , K^+ , Cl^- , для своевременной диагностики нарушений функции почек у новорожденных.

Для оценки прогностической значимости перинатальных факторов риска и биохимических показателей для диагностики нарушений функции почек у новорожденных, подвергшихся воздействию гипоксии, использован метод доказательной медицины сравнения новых тестов с «золотым стандартом». Диагностированная ишемическая нефропатия у новорожденного определена как «золотой стандарт» (табл. 3).

Таблица 3

Распределение факторов риска развития патологии почек по уровню их диагностической значимости, %

№ п/п	Показатели	Se	Sp	+PV	-PV	LR+	LR-
1	Анамнез	62	56	0,77	0,39	1,41	0,68
2	NTISS	70	85	0,93	0,48	4,67	0,35
3	Лактат крови	41	35	0,47	0,002	0,86	1,26
4	Креатинин крови	61	100	1	0,69	0	0,39
5	СКФ	100	39	0,6	1	1,39	0
6	Na крови	46	56	0,54	0,48	1,05	0,96
7	K крови	39	64	0,55	0,48	1,08	0,95
8	Cl крови	25	76	0,54	0,48	0,78	0,99
9	Креатинин мочи	0	100	0	0,47	0	1
10	Лактат мочи	0	100	0	0,47	0	1
11	Микроальбумин	32	84	0,69	0,53	2,0	0,81
12	Карбоангидраза мочи	71	76	0,77	0,7	2,96	0,32
13	Na мочи	0	100	0	0,47	0	1
14	K мочи	0	100	0	0,47	0	1
15	Cl мочи	0	100	0	0,47	0	1

Анализируя данные табл. 3, определены наиболее достоверные критерии в отношении прогнозирования патологии ОМС у новорожденных, при которых отмечались высокие показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp) и отношения правдоподобия положительного результата (LR+). Все показатели с достоверностью $1 < \text{LR}^+ < 3,5$ были разделены на три уровня специфичности. Первый уровень включил признаки со значением $\text{Sp} \geq 90\%$. Это креатинин крови

($\text{Sp} = 100\%$), креатинин мочи ($\text{Sp} = 100\%$), лактат мочи ($\text{Sp} = 100\%$) и электролиты мочи: Na^+ , K^+ , Cl^- ($\text{Sp} = 100\%$). Во второй уровень со значением $70\% \leq \text{Sp} \leq 90\%$ вошли следующие признаки: NTISS ($\text{Sp} = 85\%$), Cl^- крови ($\text{Sp} = 76\%$), микроальбумин мочи ($\text{Sp} = 84\%$), карбоангидраза мочи ($\text{Sp} = 76\%$). К третьему уровню специфичности отнесены признаки со значением $50\% \leq \text{Sp} \leq 70\%$. Это анамнез по Кайнер ($\text{Sp} = 56\%$), Na^+ крови ($\text{Sp} = 56\%$), K^+ крови ($\text{Sp} = 64\%$).

Итак, определены факторы риска и критерии реализации патологии органов мочевой системы у новорожденных после перенесённой гипоксии в порядке убывания: креатинин крови, креатинин мочи, лактат мочи, электролиты в моче, шкала NTISS, СГ крови, микроальбумин мочи, карбоангидраза мочи, отягощённый анамнез, Na⁺ и K⁺ крови.

Список литературы

1. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – м424 с.
2. Байбарина Е.Н. Нарушение функции почек при критических состояниях у новорожденных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 : 14.00.37. – М., 1999. 33 с.
3. Байбарина Е.Н. Ведение новорожденных с острой почечной недостаточностью. – М.: Сфера, 2000. – 42 с.
4. Вильчук К.У. Функциональное состояние почек у новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию // Мед. панорама. – 2008. – № 12. – С. 24–28.
5. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
6. Дементьева Г.М., Вельтишев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных: лекция для врачей. – М., 2003. – 75 с.
7. Дементьева И.И. Метаболический мониторинг лекарственной терапии у больных в критическом состоянии // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 25–32.
8. Зеленцова В.Л. Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию // Архив патологии. – 2003. – Т. 65. – № 6. – С. 40–44.
9. Миронов П.И., Цыденжапов Е.Ц. Шкалы оценки тяжести состояния у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
10. Наточин Ю.В., Мухин Н.А. Введение в нефрологию. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
11. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии // Клинич. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 4–9.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica 6.0. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
13. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
14. Чугунова О.А., Макулова А.И., Лифшиц В.И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 6. – С. 40–45.
15. Эффективность совместной научной и практической деятельности медицинского университета и службы охраны здоровья матери и ребёнка ДЗ ПК в снижении фетопатических потерь в Приморском крае / В.Н. Лучанинова, Т.И. Бурмистрова, Л.В. Транковская и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 83–87.
16. Kainer F., Prechtel H.F.R., Engele H., Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus // Early Human Development. – 1997. – № 50. – P. 13–25.

References

1. Abramchenko V.V. Clinical perinatology / Abramchenko V.V. Shabalov N.P. / Petrozavodsk IntelTek. 2004. pp. 424.

2. Baybarina E.N. Impaired renal function in critically ill newborns: avtoref. dis. ... Dr. med. Sciences: 14.00.09: 14.00.37 / Elena Baybarina, [Ros. Acad. Med. Sciences]. Moscow. 1999. 33 p.
3. Baybarina E.N. Keeping infants with acute renal failure. M. Sfera. 2000. 42 p.
4. Vilchuk K.U. Renal function in newborns undergoing severe hypoxia // Med. panorama. 2008. no. 12. pp. 24–28
5. Vlasov V.V. Introduction to evidence-based medicine. M: Media Industry. 2001. 392 p.
6. Dementieva G.M. Prevention of violations of adaptation and disease of the newborn: a lecture for doctors / G.M. Dementieva, Y.E. Veltischev / Moscow. 2003. 75 p.
7. Dementieva I.I. Metabolic monitoring drug therapy in critically ill patients // Clinical. Lab. diagnostics. 1999. no. 5. pp. 25–32.
8. Zelentsova V.L. Morphological features of the kidneys in fetuses and neonates undergoing hypoxia // Archives of Pathology. 2003. T. 65, no. 6. pp. 40–44.
9. Mironov P.I. Scales risk stratification of children / P.I. Mironov, E.C. Tsydenzhapov/ Anaesthesia and Intensive Care. 2008. no. 1. pp. 4–8.
10. Natochin U.V. Introduction to the nephrologist / U.V. Natochin, N.A. Mukhin. M. GEOTAR Media. 2007. 160 p.
11. Natochin U.V. Development of kidney problems and pediatric nephrology // Clinical. Nephrology. 2011. Number 4. pp. 4–9.
12. Rebrova O.U. Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica 6.0. – M. Mediasphere. 2002. 312 p.
13. Ryabov S.Y. Functional Nephrology / S.Y. Ryabov, U.V. Natochin / SPb.: Lan. 1997. 304 p.
14. Chugunova O.A. Diagnosis and treatment of renal failure in infants and children during the first months of life / O.A. Chugunova, A.I. Makulova, V. I. Lifschitz, etc. / Pediatrics. 2007. T. 86, no. 6. pp. 40–45.
15. Luchaninova V.N. Effectiveness of joint scientific and practical activities Medical University and services for maternal and child fetoinfantil reducing losses in the Primorsky Territory / V.N. Luchaninova, T.I. Burmistrova, L.V. Trankovskaya etc. // Pacific Medical Journal. 2008. no. 3. pp. 83–87.
16. Kainer F., Prechtel HFR, Engele H., Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus // Early Human Development. 1997. no. 50. pp. 13 – 25.

Рецензенты:

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлиники и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Владивосток;

Транковская Л.В., д.м.н., профессор кафедры ФПК медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616-006.04

ТЕХНОЛОГИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ IN SITU ГИБРИДИЗАЦИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Пушкин А.С., Рыжак Г.А., Парфёнов Ю.А.

*Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы,
Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru*

В статье изложены результаты опыта применения методики флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) в ранней диагностике рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря у 103 пациентов среднего, пожилого и старческого возраста в течение первых 24 месяцев после перенесённой трансуретральной (ТУР) резекции мочевого пузыря. Авторами получены сведения о том, что применение методики FISH актуально для ранней диагностики рецидивов рака мочевого пузыря, особенно у лиц старческого возраста. Уже на самых начальных стадиях и при высокой степени дифференцировки опухоли FISH-методика показала значительные результаты. Так, у больных на стадии pTaG1 чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 94,7% и точность – 88,2%. Отмечено, что для полноты оценки картины заболевания необходимо вести подсчёт не только гиперплоидии специфических для рака мочевого пузыря хромосом, но и учитывать количество делеций локуса 9p в 21 хромосоме.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидив рака мочевого пузыря, флуоресцентная in situ гибридизация, трансуретральная резекция, пожилой и старческий возраст

TECHNOLOGY OF FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION IN EARLY DIAGNOSTICS OF RELAPSE OF A BLADDER CANCER AT OLD AND ELDERLY PERSONS

Pushkin A.S., Ryzhak G.A., Parfjonov J.A.

*Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, St. Petersburg,
e-mail: my-internety@yandex.ru*

In article results of experience of application of a technique of fluorescence in situ hybridization (FISH) in early diagnostics of relapse of a superficial bladder cancer at 103 patients of middle, old and elderly persons, within the first 24 months after transferred transurethral of a resection of a bladder (TURB) are stated. Authors received data that application of a technique of FISH is actual for early diagnostics of relapse of a bladder cancer, especially at elderly persons. Already at the most initial stages and high degree of a differentiation of a tumor, the FISH technique showed considerable results, so at patients at a stage pTaG1: sensitivity of a method – 85,7%, specificity – 94,7% and accuracy – 88,2%. It is noted that for completeness of an assessment of a picture of a disease it is necessary to conduct calculation not only polysomy specific to a cancer of a bladder of chromosomes, but also to consider quantity of deletion of a locus 9p in 21 chromosomes.

Keywords: bladder cancer, relapse of a bladder cancer, fluorescence in situ hybridization, transurethral resection, old and elderly persons

В структуре онкологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место среди мужчин и 18-е – среди женщин. Около 80% пациентов относятся к возрастной группе 50–80 лет, а пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие жизни. Ежегодно в России регистрируется 11267 больных с впервые выявленным диагнозом РМП [4]. Уровень смертности от этого заболевания во многих индустриально развитых странах составляет от 3 до 8,5% [5].

Цитостопия и цитологическое исследование остаются стандартными рутинными диагностическими инструментами для обнаружения и контроля РМП.

Генетические нарушения появляются уже на начальных стадиях развития опухоли и являются основными определяющими факторами малигнизации. Флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) является цитогенетической технологией,

которая используется для анализа хромосомных нарушений в исследуемых клетках. FISH использует флуоресцентные метки в исследовании ДНК, которые крепятся к центромерам хромосом или уникальным участкам, для обнаружения клетки с числовыми, структурными нарушениями, показательными для злокачественного развития [3]. В настоящее время становится широко популярна FISH-методика с высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения РМП, использующая четыре флуоресцентные метки, выявляющие цитогенетические транслокации в хромосомах 17, 3 и 7 и локус-специфический ген 9p21 – ген из семейства опухолевых супрессоров, в 9-й хромосоме [1, 2].

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 103 человек, проходящих диспансерное наблюдение по поводу поверхностного рака мочевого пузыря, после ТУР. Обследуемые лица по результатам наблюдения в течение

24 месяцев после ТУР мочевого пузыря были разделены на 3 группы: 1 – пациенты в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст), 31 человек; 2 – 60–74 года (пожилой возраст), 37 человек; 3 – 75–86 лет (старческий возраст), 35 человек. Всем пациентам в течение 24 месяцев после ТУР мочевого пузыря каждые 3 месяца было проведено однотипное обследование, включающее цистоскопию с последующей гистологией и FISH-методикой.

Методика FISH осуществлялась на реагентах компании АВБОТТ (США). Набор UroVysion™ Multi-color FISH Probe Mixture включал флуоресцентные ДНК-зонды для определения анеуплоидии хромосом 3, 7 и 17 и утраты локуса 9p21 в образцах мочи больных раком мочевого пузыря (CEP 3 SpectrumRed™, CEP 7 SpectrumGreen, CEP 17 SpectrumAqua, LSI 9p21 (p16) SpectrumGold™). Образцы мочи подготавливались к исследованию согласно протоколу методики. Результат считался FISH-положительным, если в 4 из 25 аномальных клеток обнаруживалось увеличение количества сигналов по 2-м и более хромосомам (3, 7 или 17) в одной и той же клетке, или если более чем в 12 из 25 аномальных клетках отсутствует сигнал 9p21. Если это условие не соблюдалось, то препарат анализировали до тех пор, пока не было обнаружены: 4-клетки с увеличенным количеством сигналов по 3, 7 и 17 хромосомам или 12 клеток с отсутствием сигнала 9p21.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая тот факт, что клинико-морфологические факторы не позволяют полно-

ценно прогнозировать развитие рецидива рака мочевого пузыря, а количество поздних выявлений остается высоким, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, мы провели анализ молекулярно-цитогенетических маркеров данной опухоли с использованием флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) параллельно с цистоскопией и гистологическим исследованием.

Из 103 пациентов в течение 24 месяцев по данным гистологического исследования у 49 (47,6%) человек развился рецидив заболевания. Из 103 пациентов в течение 24 месяцев, по данным FISH-методики у 51 (49,5%) человека развился рецидив заболевания, однако в четырех случаях FISH-методика дала неверные ответы: 3 ложноположительных и 1 ложноотрицательный результаты, тем самым показав чувствительность методики – 94,2%, специфичность – 98,2% и точность – 96,3%. В таблице приведены условные обозначения параметров расчета сравнительных характеристик ($p < 0,05$).

В результате сравнения уровня чувствительности, специфичности и точности методики в зависимости от стадии и дифференцировки опухоли выявлены значимые различия, результаты которых представлены в табл. 1 ($p = 0,03$).

Таблица 1

Зависимость чувствительности, специфичности и точности FISH-методики от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли

Стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли	Сравнительные характеристики		
	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %
pTaG1	85,7	94,7	88,2
pTaG2	88,6	95,8	92,1
pTaG3	90,7	96,2	93,8
pTis G1	93,8	98,3	96,5
pTis G2	94,3	98,7	98,7
pTis G3	96,5	100	98,4
pT1G1	98,4	100	99,2
pT1G2	99,4	100	99,5
pT1G3	100	100	100

Необходимо отметить, что уже на самых начальных стадиях и при самой высокой степени дифференцировки опухоли FISH-методика показала не менее положительные результаты, так у больных на стадии pTaG1: чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 94,7% и точность – 88,2%.

Полисомию пар 3, 7 и 17 хромосом определяли у всех из 51 больного, у которых FISH-методика дала положительный результат на рецидив рака мочевого пузыря, включенных в исследование, делецию локуса 9p21 – у 37(72,5%) пациентов.

В зависимости от частоты встречаемости аномальных клеток мы выделили 4 группы:

- 1) 1–4% клеток;
- 2) 5–30%;
- 3) 31–60%;
- 4) 61–100%.

Частота выявленных нами хромосомных аномалий представлена в табл. 2.

У большей части пациентов аномалии по 3, 7, 17 и 9 хромосомам встречались более чем в 60% клеток. Так, 61–100% клеток с гиперплоидией по 3 хромосоме выявлены у 22 (47,8%) человек, по 7 хро-

мосоме у 17 (43,6%) и по 17 хромосоме – у 19 (45,2%) человек, а с делецией локуса 9p21 – у 15 (40,5%).

При сравнении возрастных групп определяется большее количество пациентов с числом аномальных клеток 61–100% в тре-

тней группе – (75–86 лет, $n = 35$) более чем в 45% случаев, в то время как в первой (35–59 лет, $n = 31$) и во второй (60–74 лет, $n = 37$) группах – до 35%. Распределение пациентов с числом аномальных клеток 61–100% по возрастным группам представлены в табл. 3.

Таблица 2

Частота встречаемости хромосомных aberrаций по группам

Вид хромосомной aberrации	Количество клеток в препарате с хромосомными aberrациями					Всего	
	1–4 %	5–30 %	31–60 %	61–100 %	Всего		
					абс.	%	
Гиперплоидия 3 хромосомы	5/10,9	12/26,1	7/15,2	22/47,8	46	90,2	
Гиперплоидия 7 хромосомы	4/10,2	9/23,1	9/23,1	17/43,6	39	76,5	
Гиперплоидия 17 хромосомы	4/9,6	13/30,9	6/14,3	19/45,2	42	82,4	
Делеция локуса 9p21	6/16,2	6/16,2	10/27,3	15/40,5	37	72,5	

Таблица 3

Распределение пациентов с числом аномальных клеток 61–100% по возрастным группам

Стадия	Группа 1. 35–59 лет, $n = 31$	Группа 2. 60–74 лет, $n = 37$	Группа 3. 75–86 лет, $n = 35$	Всего
Гиперплоидия 3 хромосомы	5 (22,7%)	7 (31,8%)	10 (45,5%)	22
Гиперплоидия 7 хромосомы	4 (23,5%)	5 (29,4%)	8 (47,1)	17
Гиперплоидия 17 хромосомы	5 (26,3%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)	19

С учетом делеции 9p21 частота FISH-положительных результатов оказалась достоверно ($p = 0,04$) выше по сравнению FISH-положительными результатами только по гиперплоидии 3, 7 и 17 хромосом

– 51 и 46 случаев соответственно, что составило разницу почти в 10%. Количество FISH-положительных результатов с учетом делеции 9p21 и без нее представлено на рис. 1.

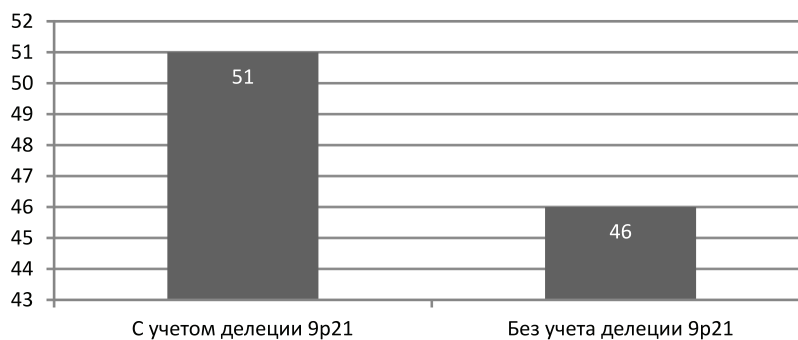


Рис. 1. Количество FISH-положительных результатов с учетом делеции 9p21 и без нее

При анализе дополнительных параметров FISH-диагностики в настоящей работе выявлен рост частоты (среднего числа клеток с хромосомными аномалиями) и глубины (среднего числа копий хромосом 3, 7 и 17 и локуса 9p21) генетических аномалий с увеличением стадии и степени дифференцировки опухоли. Обращает на себя внимание ступенчатое увеличение частоты аномалий при переходе от степени дифференцировки опухоли G1, G2 к степени G3. Результаты этих наблюдений представлены на рис. 2.

Необходимо обратить внимание на то, что наличие ложноположительных резуль-

татов при использовании метода флуоресцентной *in situ* гибридизации не всегда является таковым. Неоднократно было замечено в ходе исследования, что у пациентов, у которых на ранних сроках после трансуретральной резекции мочевого пузыря методика FISH давала положительный результат наряду с отрицательными данными цистоскопии и гистологического исследования, спустя месяц или два выявлялся рецидив заболевания, подтвержденный морфологическими исследованиями.

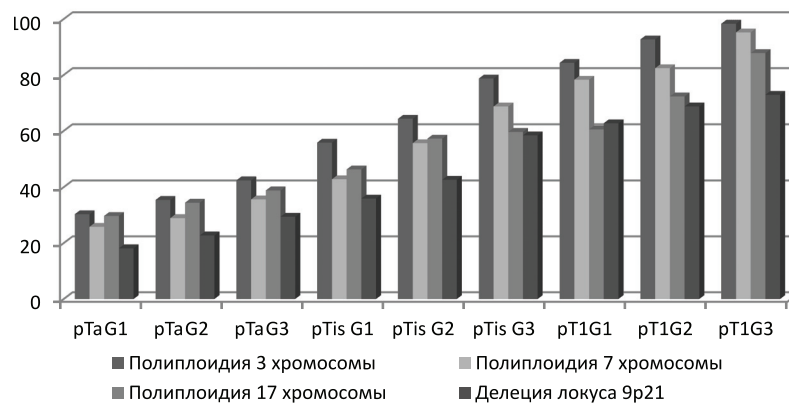


Рис. 2. Распределение частоты (среднего числа клеток с хромосомными аномалиями) и глубины (среднего числа копий хромосом 3, 7 и 17 и локуса 9p21) генетических аномалий с увеличением стадии и степени дифференцировки опухоли, %

Заключение

Внедрение молекулярно-цитогенетических методов в урологическую практику будет способствовать ранней диагностике рака мочевого пузыря, окажет существенную помощь при мониторинге заболевания, значительно повысит эффективность выявления рецидивов РМП, особенно у лиц пожилого возраста. Использование молекулярно-цитогенетических маркеров позволяет расширить общепринятую систему клинко-морфологических маркеров прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря.

Список литературы

1. Ебле Й.Н. Классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения / Й.Н. Ебле, Г. Саутер, Й.И. Епштейн, И.А. Сестерхенн // Патологическая анатомия и генетика опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов. – 2004. – № 7. – С. 90–157.
2. Кипп Б.Р. Количественная оценка флуоресцентной ин situ гибридизации в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря и его прогрессии в мышечноинвазивную стадию / Б.Р. Кипп, М. Танасеску Т.А. Елсе и др. // Мол. диагн. – 2009. – № 11(2). – С. 148–154.
3. Халлинг, К.Ц. Диагностика рака мочевого пузыря методом ФИШ (Уро Визион методика) / К.Ц. Халлинг, Б.Р. Кипп // Адв. Анат. Патол. – 2008. – № 15(5). – С. 279–286.
4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. – 248 с.
5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения,

проблемы / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев и др. // Казан. мед. журн. – 2004. – Т. 81, №4. – С. 241–248.

References

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., 2004, «Classification of tumors of World Health Organization», Патологическая анатомия и генетика опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов, no. 7, pp. 90–157.
2. Kipp B.R., Tanasescu M., Else, T.A., et al., 2009, «Quantitative assessment fluorescent in situ hybridization sieve in diagnostics of recurrence of a cancer of a bladder and its progression in a muscle-invasive stage», *J. Mol. Diagn.*, no. 11(2), pp. 148–154.
3. Halling K.C., Kipp B.R., 2008, «Diagnostics of a cancer of a bladder by a FISH method (Ouro Vision technique)», *Adv. Anat. Pathol.*, no. 15(5), pp. 279–286.
4. Chissov V.I., 2008, «Malignant neoplasms in Russia in 2006 (a case rate and a mortality)», *FGU «MNI OI im. P.A. Gercena Rosmedtehnologij»*, p. 248.
5. Chissov V.I., Starinskij V.V., Kovalev B.N., 2004, «Oncology in Russia: statistics, scientific achievements, problems», *Kazan. med. zhurn.* no. 4(81), pp. 241–248.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, заведующий отделом клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург;

Арутюнян А.В., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией биохимии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616.5-004.1:616.8

КОРРЕКЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

¹Рамкхелавон М.Б., ¹Грехов Р.А., ¹Александров А.В., ¹Харченко С.А.,
¹Сулейманова Г.П., ²Черкесова Е.Г., ²Бондаренко Е.А.,
²Тарасова Е.В., ¹Зборовская И.А.

¹ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН,
Волгоград, email: rheuma@vlpost.ru;

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения и социального развития РФ, Волгоград, email: rheuma@vlpost.ru

Для пациентов с системной склеродермией (ССД) характерны значительные эмоциональные проблемы, среди которых наиболее выражены симптомы тревоги и депрессии, усложняющие процесс социально-психологической адаптации пациентов. Коррекция психоэмоционального состояния больных ССД проводилась с помощью метода функционального биоуправления с биологической обратной связью (БОС), основанного на принципе саморегулирования функций организма с использованием систем внешней обратной связи. Метод был разработан в рамках бихевиоральной терапии и в настоящее время успешно применяется при лечении психосоматических заболеваний в сочетании с другими медицинскими и психотерапевтическими методами. В процессе БОС терапии произошло существенное снижение тревожно-депрессивных реакций у больных, сопровождавшееся достоверным уменьшением балльных оценок психологических методик Спилбергера-Ханина и Бека, что в свою очередь может способствовать улучшению эффективности терапии данного заболевания и его отдаленного прогноза.

Ключевые слова: БОС терапия, системная склеродермия, тревога, депрессия

CORRECTION OF PSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS USING BIOFEEDBACK

¹Ramkkelavon M.B., ¹Grekhov R.A., ¹Aleksandrov A.V.,
¹Kharchenko S.A., ¹Suleymanova G.P., ²Cherkesova E.G., ²Bondarenko E.A.,
²Tarasova E.V., ¹Zborovskaya I.A.

¹Research Institute for clinical and experimental rheumatology of Russian Academy
of Medical Sciences, Volgograd, email: rheuma@vlpost.ru;

²Volgograd State Medical University of Health Ministry of Russian Federation,
Volgograd, email: rheuma@vlpost.ru

Significant emotional problems including anxiety and depression that complicate a process of social and psychological adaptation are peculiar for patients suffering from systemic sclerosis (SS). Correction of emotional status of SS patients was carried out by means of biofeedback based on principle of an organism's functions self-regulation using systems of exterior feedback. The method has been elaborated in behavioral therapy frameworks and now is successfully applied for the treatment of psychosomatic diseases in combination with other medical and psychotherapeutic supplies. We noted a significant decrease of anxiety and depression in patients during biofeedback, along with reliable reduction of Spielberger and Beck psychological tests' scores that may contribute in improving of therapy efficiency of the disease and its prognosis.

Keywords: biofeedback, systemic sclerosis, anxiety, depression

Системная склеродермия (ССД) является одной из актуальных проблем ревматологии [1]. Диагностика и лечение этого системного заболевания, возможно, описанного еще И.С. Тургеневым в рассказе «Живые мощи» (1874) из цикла «Записки охотника» [13], до сих пор представляет собой вызов для врача не только из-за вовлечения в патологический процесс множества органов и систем, но и за счет существования значительных психосоциальных проблем у пациентов. Их ранняя оценка и психотерапевтическое вмешательство могут значительно уменьшить последствия психологического стресса [12], обеспечивая лучшую приверженность к лечению и улучшение

психологического благополучия и качества жизни пациентов [2].

Психологические исследования приводят к более полному пониманию трудностей, испытываемых пациентами с ССД, и разработке дополнительных лечебных программ [11]. В связи с этим, целесообразно научно-практическое обоснование применения новых эффективных немедикаментозных лечебно-реабилитационных технологий при ССД, направленных на повышение функциональных и адаптационных возможностей больных, и перспективным в этом плане представляется биоуправление с биологической обратной связью (БОС).

Метод БОС терапии основан на принципе саморегулирования функций организма с использованием систем внешней обратной связи. Метод был разработан в рамках бихевиоральной терапии и в настоящее время успешно применяется при лечении пограничных состояний и психосоматических заболеваний в сочетании с другими медицинскими и психотерапевтическими методами. БОС можно определить как процесс, в течение которого человек обучается оказывать некоторое влияние на физиологические реакции, неподвластные его произвольному контролю, и на те, которые можно регулировать, но процесс регуляции которых нарушен в результате сильного или длительного стрессового воздействия. В процессе БОС используется полиграфическая регистрация психофизиологических показателей в преобразованном виде, удобном для восприятия. БОС состоит из нескольких фаз: измерение физиологического параметра, перевод результатов измерения в понятную форму и обратной связи – передачи полученной информации человеку, что осуществляется с помощью полиграфической установки и соответствующего программного обеспечения. Использование БОС позволяет подчинить произвольному контролю те процессы, которые ранее считались непроизвольными, хотя психофизиологические механизмы воздействия сознания на протекание физиологических процессов в организме человека до сих пор не вполне ясны.

Целью исследования является коррекция психоэмоционального состояния пациентов с системной склеродермией с помощью функционального биоуправления с биологической обратной связью.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 90 больных с системной склеродермией. Диагноз ССД ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации пересмотра 1982 года и рабочей классификацией клинических вариантов течения ССД [1]. Пациенты обследовались при поступлении в стационар и при выписке.

Критериями включения в исследование пациентов явились: устное согласие пациента; возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз ССД; наличие 4 и более диагностических критериев ССД. В исследование не включались пациенты, возраст которых был менее 18 и более 70 лет; с сопутствующей тяжелой соматической патологией, выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями, психическими заболеваниями, нейроинфекциями, последствиями травмы и другими органическими поражениями головного мозга, повреждениями кожи в местах наложения электродов, индивидуальной непереносимостью процедур.

Средний возраст пациентов составил $38,19 \pm 12,1$ лет. Средняя продолжительность болезни составила $11,2 \pm 3,4$ лет. Минимальная степень активности заболевания (I) была диагностирована у 47 человек (52,2%), средняя (II) степень – у 38 человек (42,2%) и высокая (III) степень – у 5 (5,6%) пациентов. У 39 больных (43,3%) течение заболевания было хроническим (медленно прогрессирующим), у 48 (53,3%) – подострым (умеренно прогрессирующим), у 3 (3,3%) – острым (быстро прогрессирующим). Стадия начальных изменений была диагностирована у 37 пациентов (41%), стадия генерализации процесса – у 50 больных (55,5%), поздняя (терминальная) стадия – у 3 больных (3,5%). У 66 (73,3%) больных была диагностирована лимитированная форма ССД, у 24 (26,7%) – диффузная.

Все больные ССД получали комплексную медикаментозную терапию, включавшую антифибротные средства, противовоспалительные препараты, ангиопротекторы, иммунодепрессанты. Применялась экстракорпоральная, локальная и симптоматическая терапия.

Больные ССД методом случайного подбора были разделены на две группы: основную ($n = 60$) и контрольную ($n = 30$). Группы пациентов были сопоставимы по половому составу, возрасту и длительности заболевания. Больные основной группы дополнительно получали 12–14 сеансов мультимодального БОС тренинга с помощью психофизиологического реабилитационного комплекса «Реакор» производства фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог).

Анализ эффективности метода БОС терапии в комплексном лечении больных ССД проводился путем изучения динамики следующих клинико-психологических показателей и их сопоставления у больных основной и контрольной групп: уровни личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) (тест Спилберга-Ханина) и депрессии (методика Бека).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении психологического статуса больных ССД был установлен высокий уровень личностной (52,74 балла) и реактивной (53,11 балла) тревожности. Высокая личностная тревожность проявляется в предрасположенности пациентов к тревожным реакциям, т.е. в склонности воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на эти ситуации состоянием тревоги, интенсивность которой не соответствует объективной опасности. В поведении это проявляется чертами неуверенности в себе, нерешительности, склонности к сомнениям в ситуации выбора, повышенному самоконтролю и самокритичности. Самооценка у больных занижена с формированием чувства вины и собственной несостоятельности. Кроме того, повышена лабильность, впечатлительность и понижена толерантность к стрессу. Высокий уровень реактивной тревожности у пациентов с ССД характеризуется ощущением внутренней напряженности, психологического дискомфорта, беспокойства, неудовлетворенностью жизненной ситуацией,

тревожной оценкой перспективы. На фоне сниженного и неустойчивого фона настроения выявляется напряженное ожидание неприятностей, ощущение неопределенной угрозы. В поведении наблюдаются признаки суетливости, непоследовательности и психологической скованности (невротического сверхконтроля).

Было выявлено, что больные с III степенью активности ССД имеют достоверно более высокий уровень реактивной тревожности. Сила взаимодействия между активностью заболевания и реактивной тревожностью составила 4,25 при $p = 0,017$. Кроме того, проведенный анализ показал наличие корреляции между выраженностью тревоги и продолжительностью ССД ($r = 0,31$ при $p = 0,024$), возрастом больных ($r = 0,48$ при $p = 0,004$) (рис. 1 и 2).

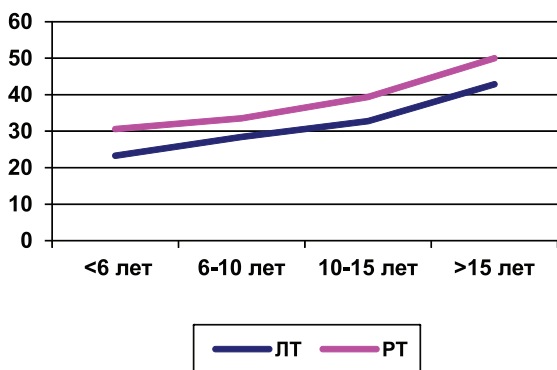


Рис. 1. Показатели личностной и реактивной тревожности у больных ССД с различной продолжительностью заболевания

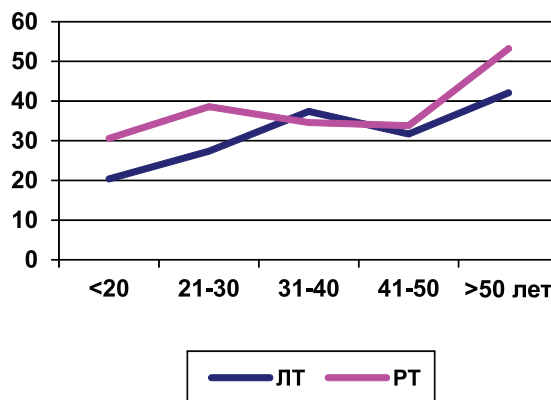


Рис. 2. Показатели личностной и реактивной тревожности у больных ССД различного возраста

Полученные результаты можно объяснить тем, что пожилые пациенты значительно чаще, чем молодые, склонны считать свои личные и социальные проблемы неразрешимыми. Подобная пессимистическая оценка ощущается как усталость, упадок сил, отсутствие эмоций, а также находит свое отражение в повышении тревожности.

Динамика показателей тревожности у больных ССД основной и контрольной групп в процессе БОС терапии представлена на рис. 3.

В процессе лечения выраженность реактивной тревожности снижалась, однако эта динамика была достоверной только у больных основной группы.

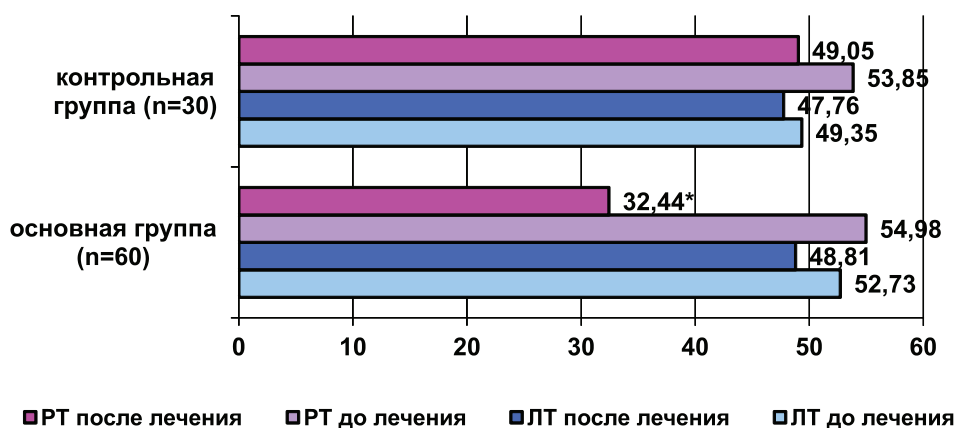


Рис. 3. Изменение показателей личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) в процессе БОС терапии у больных ССД основной и контрольной групп.
Примечание: * – $p < 0,001$

Изучению депрессии у соматических больных придается «исключительное социальное значение» [5] – ее наличие относится к числу неблагоприятных факторов, негативно влияющих на течение и прогноз ССД и усложняющих процесс социально-

психологической адаптации пациентов. Исследование с помощью опросника Бека установило наличие у пациентов с ССД повышенного уровня депрессии, причем ее выраженность была связана с активностью заболевания: при III степени активности

ССД депрессия наиболее выражена, сила взаимодействия между данными параметрами составила 5,05 при $p = 0,009$ (рис. 4).

Проведенный анализ показал наличие корреляции между продолжительностью ССД и уровнем депрессии ($r = 0,43$ при $p = 0,038$). Возможно, нарастающий болевой синдром и тяжесть соматических нарушений в течение длительного времени

приводят к развитию выраженного депрессивного состояния. Лечение симптомов депрессии нужно считать одним из приоритетных направлений терапии больных ССД.

В процессе лечения уровень депрессии снижался, однако эта динамика была достоверной только у больных основной группы (рис. 5).

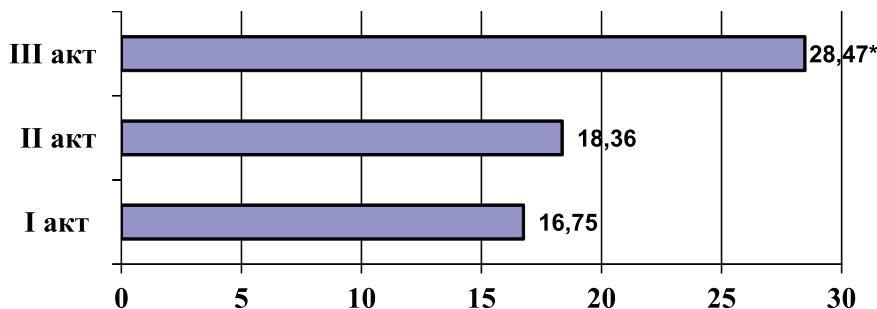


Рис. 4. Показатели уровня депрессии у больных ССД с I, II и III степенью активности заболевания. Примечание: * – $p < 0,01$



Рис. 5. Изменение показателей депрессии в процессе комбинированной терапии у больных ССД основной и контрольной групп. Примечание: * – $p < 0,01$

В процессе БОС терапии у больных основной группы произошло существенное снижение тревожно-депрессивных реакций. Предполагается, что БОС способствует коррекции психоэмоционального состояния, уменьшению рефлекторных мышечно-тонических синдромов, улучшению мозгового и периферического кровотока, мобилизации волевого потенциала и повышению самооценки пациентов [4, 6, 9, 10]. Сеанс БОС терапии характеризуется активным и сознательным участием субъекта в процессе лечения, его стремлением к саморегуляции и самоконтролю. Некоторые авторы указывают, что механизмы терапевтического эффекта БОС терапии следует искать не только в изменениях, касающихся физиологических систем [3], – одним из вероятных механизмов воздействия является познавательный эффект от переживания БОС, обучение навыкам самоконтроля.

Результаты проведенных исследований указывают на позитивное влияние БОС терапии на аффективные нарушения у больных ССД, что, в свою очередь, может спо-

собствовать улучшению эффективности терапии данного заболевания и его отдаленного прогноза.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // Ревматология. Национальное руководство; под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 447–466.
2. Пизова Н.В., Спирин Н.Н., Рукавишников А.А. Особенности личности больных с системными ревматическими заболеваниями // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Вып. 103, № 12. – С. 47–48.
3. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б.Д. Карвасарского. – СПб.: Питер, 1999. – 713 с.
4. Сметанкин А.А. Здоровье без лекарств. Биологическая обратная связь // Здоровье России и биологическая обратная связь. – 2002. – №2. – С. 10–37.
5. Смудевич А.Б., Козырев В.Н., Сыркин А.Л. Депрессия у соматических больных. – М., 1997. – 108 с.
6. Черникова Л.А., Комынина Е.М. Клинические, физиологические и нейропсихологические аспекты биобаланс-тренинга у больных с последствиями инсульта // Биоуправление-3: Теория и практика. – Новосибирск, 1998. – С. 81–87.
7. Шубина О.С., Вережкин Е.Г. Психологическая динамика в процессе температурно-миографического тренинга // Биоуправление в медицине и спорте: Технические средства:

Материалы I Всероссийской конференции. – Омск, 1999. – С. 39–40.

8. Яковлев Н.М. Биологическая обратная связь при лечении стресса и психосоматической патологии // Биологическая обратная связь: сборник. – СПб., 1993. – Вып. 2, Ч. 1. – С. 3–49.

9. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Pappa C., Voulgari P.V., Siafaka V., Bai M., Alamanos Y., Drosos A.A., Mavreas V. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients // *J. Psychosom. Res.* – 2007. – Jan; 62(1). – P. 47–56.

10. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Siafaka V., Voulgari P.V., Pappa C., Bai M., Palieraki K., Venetsanopoulou A., Mavreas V., Drosos A.A. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2007. – Oct; 37(2). – P. 81–92.

11. Ellis R.M., Moitra R., North N. Turgenev's «living relic»: an early description of scleroderma? // *J. R. Soc. Med.* – 2005. – Aug; 98 (8). – P. 372–4.

12. Suarez-Almazor M.E., Kallen M.A., Roundtree A.K., Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective // *J. Rheumatol.* – 2007. – Aug; 34(8). – P. 1718–26.

References

1. Guseva N.G. Sistemnaya sklerodermiya. In: *Revmatologiya. Nacionalnoe rukovodstvo*. Edited by E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. pp. 447–466.

2. Pizova N.V., Spirin N.N., Rukavishnikov A.A. Osobnosti lichnosti bolnykh s sistemnymi revmaticheskimi zabolevaniyami. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakogo*. 2003. Vol. 103, no. 12. pp. 47–48.

3. *Psikhoterapevticheskaya enciklopediya*. Edited by B.D. Karvasarsky. SPb: Piter, 1999. 713 p.

4. Smetankin A.A. Zdorovye bez lekarstv. *Biologicheskaya obratnaya svyaz. – Zdorovye Rossii I biologicheskaya obratnaya svyaz*. 2002. no. 2. – pp. 10–37.

5. Smulevich A.B., Kozyrev A.B., Syrkin A.L. *Depressii u somaticheskikh bolnykh*. M., 1997. 108 p.

6. Chernikova L.A., Komynina E.M. *Klinicheskiye, fiziologicheskiye I neiropsikhologicheskiye aspekty balans-biotreninga u bolnykh s posledstviyami insulta. – Bioupravleniye-3: Teoriya i praktika*, Novosibirsk. 1998. pp. 81–87.

7. Shubina O.S., Verevkin E.G. *Psichologicheskaya dinamika v processe temperaturno-miograficheskogo treninga. Bioupravleniye v medicine I sporte: Tekhnicheskie sredstva: Materialy I Vserossiiskoi konferencii*. Omsk, 1999. pp. 39–40.

8. Yakovlev N.M. *Biologicheskaya obratnaya svyaz pri lechenii stressa I psikhosomaticheskoi patologii. Biologicheskaya obratnaya svyaz: Sbornik*. SPb, 1993. Vol. 2, Part 1. pp. 3–49.

9. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Pappa C., Voulgari P.V., Siafaka V., Bai M., Alamanos Y., Drosos A.A., Mavreas V. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. *J. Psychosom. Res.* 2007 Jan; 62(1): 47–56.

10. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Siafaka V., Voulgari P.V., Pappa C., Bai M., Palieraki K., Venetsanopoulou A., Mavreas V., Drosos A.A. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. *Semin. Arthritis Rheum.* 2007 Oct; 37(2): 81–92.

11. Ellis R.M., Moitra R., North N. Turgenev's «living relic»: an early description of scleroderma? *J. R. Soc. Med.* 2005 Aug; 98 (8): 372–4.

12. Suarez-Almazor M.E.; Kallen M.A.; Roundtree A.K.; Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. *J. Rheumatol.* 2007 Aug; 34(8): 1718–26.

Рецензенты:

Немцов Б.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии, г. Киров;

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 30.08.2012.

УДК 616.348–006.5–089:544.032.65(045)

ВОЗДЕЙСТВИЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 МКМ НА СТЕНКУ И ПЛОСКИЕ ПОЛИПЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Рубцов В.С., Чалык Ю.В., Маслякова Г.Н., Напшева А.М.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: rubzov999@yandex.ru

Изучено воздействие высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на стенку и плоские полипы ободочной кишки, чтобы оценить глубину проникновения и морфологические изменения, возникающие в результате дистанционного и контактного облучения. Объектом воздействия был нефиксированный операционный препарат ободочной кишки после эндоскопической колэктомии по поводу диффузного полипоза. Источником излучения был портативный лазерный скальпель «ЛС-0,97». Облучение проводилось в непрерывном режиме при избранных значениях выходной мощности 6, 9 и 12 Вт. Установлено, что дистанционное воздействие в течение 10 с при всех значениях выходной мощности приводит к тотальному коагуляционному некрозу подслизистого слоя на фоне практически интактной слизистой оболочки. Контактное воздействие как на неизмененную слизистую оболочку, так и на плоские полипы ободочной кишки приводит к полной деструкции слизистой оболочки на фоне тотального или частичного некроза подслизистого слоя в зависимости от величины выходной мощности лазерного излучения. При исследованных значениях выходной мощности и экспозиции 1–2 с на контакт высокоэнергетическое лазерное излучение 0,97 мкм может быть использовано для контактной лазерной абляции плоских колоректальных полипов.

Ключевые слова: лазерное излучение, лазерная абляция, ободочная кишка, колоректальные полипы

THE INFLUENCE OF HIGH-ENERGY LASER RADIATION 0,97 μm ON COLON WALL AND FLAT POLYPS

Rubtsov V.S., Chalyk Y.V., Maslyakova G.N., Napsheva A.M.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: rubzov999@yandex.ru

Influence of high-energy laser radiation 0,97 μm on a colon wall and flat polyps have studied to estimate depth of penetration and the morphological changes resulting a remote and contact irradiation. The fresh colon surgical specimen has been the object of action of laser radiation. Endoscopic colectomy has been performed due to diffuse colonic polyposis. The source of the radiation was portable laser scalpel «LS-0,97». The laser irradiation was performed in continuous mode at the selected values of output power (6, 9 and 12 Wt). It is established that remote influence during 10 sec with at all values of output power leads total submucosal layer necrosis against an almost intact mucous membrane. Contact impact on the normal mucosa and the flat colon polyps leads to full mucous membrane destruction against total or partial submucosal layer necrosis depending on the size of the output power of the laser radiation. At the investigated values of output power and the exposition of 1–2 sec per contact high-energy laser radiation 0,97 μm can be used for flat colorectal polyps contact laser ablation.

Keywords: laser radiation, laser ablation, colon, colorectal polyps

Применение портативных диодных лазерных скальпелей в хирургии и эндоскопии нашло широкое распространение, так как это способствует уменьшению травматичности операции, улучшению гемостаза, повышению надежности швов, уменьшению болевой чувствительности, ускорению заживления лазерных ран с формированием более нежного рубца, а также сокращению количества осложнений и сроков выздоровления [2]. Однако для лечения колоректальных полипов и рака данный способ применяется весьма ограниченно.

Наиболее привлекательной для эндоскопической абляции колоректальных полипов и реканализации стенозирующих опухолей является применение лазеров с длиной волны 0,97 мкм, которая по данным зарубежной литературы имеет локальные максимумы поглощения в воде и оксигемоглобине. Это предполагает более щадящее и безопасное воздействие данного излучения на стенку

полого органа по сравнению с излучением 0,81 или 1,06 мкм [4, 5].

На сегодняшний день конкретные данные о глубине прогрева биологической ткани отсутствуют и могут быть получены только экспериментальным путем [1, 3]. Изучение воздействия высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на стенку толстой кишки является актуальным и необходимым фактором, так как позволит обеспечить безопасность его применения в хирургической колоноскопии.

Цель исследования – оценить глубину проникновения и морфологические изменения, возникающие в результате дистанционного и контактного воздействия непрерывного высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на стенку и плоские полипы ободочной кишки.

Материалы и методы исследования

Источником лазерного излучения 0,97 мкм служил диодный лазерный скальпель «ЛС-0,97-ИРЭ-

Полус» (Фрязино, Россия). Применялся только непрерывный режим лазерного излучения, имеющий ведущее значение для достижения фотокоагуляции биологических тканей.

Объектом воздействия являлся послеоперационный материал: сегмент восходящей ободочной кишки, взятый после эндоскопической колэктомии, выполненной женщине 58 лет по поводу диффузного полипоза. Время с момента колэктомии до начала эксперимента составило не более трёх часов.

При дистанционном воздействии лазерное излучение подводилось к препаратам через гибкое, покрытое полиэтиленовой оболочкой кварцевое моноволокно диаметром 600 мкм таким образом, чтобы диаметр светового пятна составлял 0,5 см. Торец световода был срезан под углом 90° и направлен перпендикулярно к плоскости препарата, чтобы световое пятно пилотного лазера представляло собой правильную окружность с равномерным распределением световой энергии по площади. Фиксация световода в заданном положении проводилась с помощью металлического держателя и лабораторного штатива.

Заданное значение выходной мощности лазерного излучения на конце световода, высвечиваемое на цифровом табло передней панели лазерного скальпеля, устанавливалось регулятором мощности и контролировалась с помощью встроенного в лазерный скальпель измерителя мощности.

При дистанционном облучении использовались значения выходной мощности 12, 9 и 6 Вт с экспозицией 10 и 5 с. Одна зона препарата облучена в течение 15 с при выходной мощности 12 Вт. Экспозиция облучения контролировалась с помощью секундомера.

Контактное воздействие проводилось методом множественных прерывистых точечных контактов конца световода с поверхностью препарата при выходной мощности излучения 12, 9 и 6 Вт. Продолжительность точечных контактов и перерывов между ними составляла 1–2 с.

После воздействия лазерного излучения со стороны слизистой оболочки препарат был фрагментирован в соответствии с зонами воздействия. Каждый фрагмент был промаркирован и фиксирован в 10%-м нейтральном формалине. Для сравнения были выделены фрагменты кишки без лазерного воздействия. Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Для микроскопического исследования и получения микрофотографий использован микроскоп «Micros-100» (Австрия). Фотосъёмка этапов эксперимента выполнялись цифровой фотокамерой Nikon coolpix S3100.

Результаты исследования и их обсуждение

На поверхности слизистой оболочки толстой кишки видимый эффект дистанционного воздействия в виде побледнения и локального выбухания наблюдался при выходной мощности 12 Вт и экспозиции 15, 10 и 5 с. При выходной мощности 9 Вт и значениях экспозиции 10 и 5 с выраженность указанных изменений была существенно меньше. При выходной мощности 6 Вт визуализация изменений оказалась затруднительной.

По всей видимости, указанные изменения в зоне дистанционного воздействия объясняются нагреванием тканевой жидкости и увеличением ее объема, а также значительной подвижностью слизистой оболочки по отношению к подслизистому слою.

При микроскопическом исследовании препаратов, не подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения, была выявлена следующая гистологическая картина: умеренное полнокровие, отек и умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя, местами с образованием лимфоидных фолликулов, что расценивалось нами как проявление основного заболевания, имеющегося у больной до операции, что подтверждалось также изучением зон сравнения (фрагментов толстой кишки без воздействия).

В участках толстой кишки, подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения с длиной волны 0,97 мкм, выходной мощностью 12 Вт и экспозицией 15 с, помимо указанных изменений наблюдался поверхностный некроз слизистой оболочки. В подслизистом слое располагался коагуляционный некроз в виде гомогенных безядерных волокон, интенсивно окрашивающихся эозином, который занимал всю толщу подслизистого слоя и частично распространялся по ходу соединительнотканых волокон на мышечную оболочку, располагаясь между волокнами мышечной ткани (рис. 1).

В участках толстой кишки, подвергнутых дистанционному воздействию лазерного излучения 0,97 мкм, выходной мощностью 12, 9 и 6 Вт при экспозиции 10 с, изменения были сходными: распространенный некроз подслизистого слоя (рис. 2). Следует отметить, что слизистая оболочка на большем протяжении оставалась почти интактной, за исключением некротических изменений поверхностного эпителия. Обращало на себя внимание также более компактное расположение клеточных элементов в поверхностных слоях слизистой, что, возможно, обусловлено испарением межтканевой жидкости под действием высоких температур.

В мышечном слое, прилежащем к подслизистой основе, наблюдалось разволокнение мышечных волокон без их повреждения.

Таким образом, при всех избранных значениях выходной мощности и экспозиции 10 секунд дистанционное воздействие лазерного излучения 0,97 мкм приводило к тотальному коагуляционному некрозу подслизистого слоя, который не распространялся на мышечный слой. При этом слизистая оболочка во всех случаях оставалась практически интактной. Разволокнение мышечных волокон наблюдалось при выходной мощности 12 и 9 Вт и экспозиции 10 с.

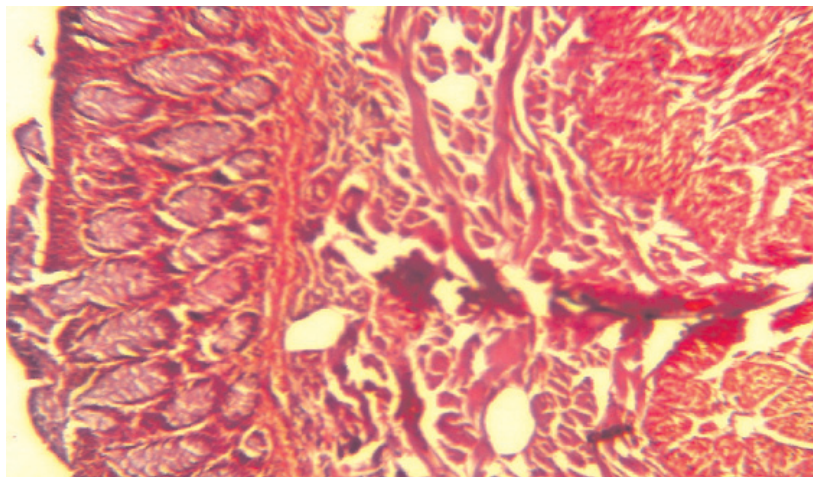


Рис. 1. Коагуляционный некроз подслизистого слоя, проникающий в поверхностные слои мышечной оболочки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200

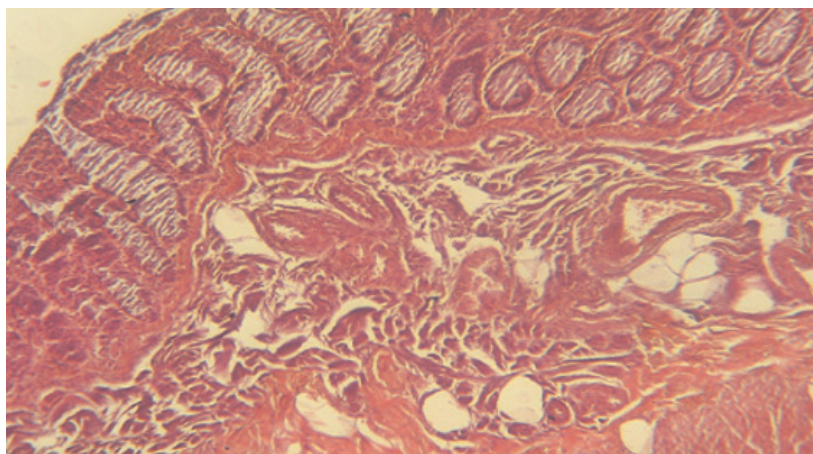


Рис. 2. Коагуляционный некроз подслизистого слоя при дистанционном воздействии (12 Вт, 10 с). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200

При всех избранных значениях выходной мощности излучения и экспозиции 5 с в микропрепаратах отмечались признаки десквамации поверхностного эпителия и компактное расположение клеточных элементов в поверхностных слоях.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в слизистой оболочке толстой кишки при дистанционном воздействии лазерного излучения 0,97 мкм практически не происходит поглощения. Она свободно пропускает излучение и вследствие этого сохраняется почти интактной. В подслизистой основе, напротив, наблюдается тотальный коагуляционный некроз, что свидетельствует об интенсивном поглощении высокоэнергетического излучения и максимальном тепловом эффекте именно в этом слое кишечной стенки.

Контактному воздействию лазерного излучения вначале были подвергнуты участки кишки, свободные от полипозного поражения (рис. 3).

При выходной мощности 12 Вт контактное воздействие привело к выраженному «вскипанию» и одновременно сморщиванию слизистой оболочки, что имело следствием образование стойкого папулезного образования в зоне воздействия. Выраженность данных изменений при выходной мощности 6 Вт снижалась до минимальных проявлений в виде мелких белесоватых дефектов в точках контакта световода со слизистой.

При микроскопическом исследовании препаратов обнаруживалась следующая гистологическая картина: при использовании выходной мощности 12 Вт в месте воздействия обнаруживалась глубокая язва, под которой располагалась зона коагуляционного некроза, занимающая всю толщу подслизистого слоя в проекции язвы и уменьшающаяся к периферии. Зона некроза по соединительнотканым прослойкам распространялась между мышцами, которые также были разволокнены.

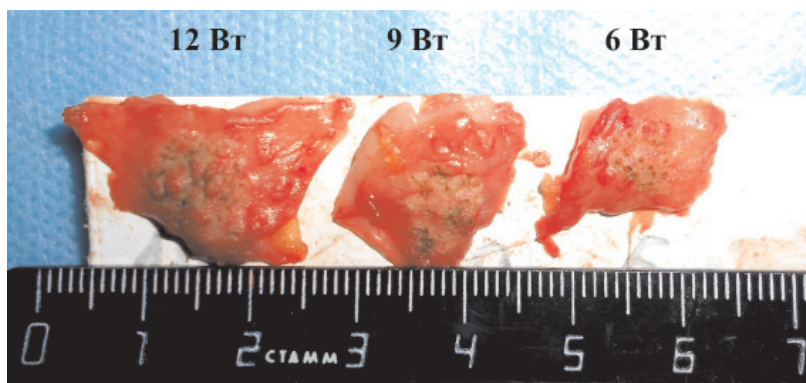


Рис. 3. Последовательное уменьшение выраженности визуальных проявлений термического повреждения по мере снижения выходной мощности лазерного излучения

При применении выходной мощности 9 Вт в месте воздействия на слизистую оболочку обнаруживался участок деструкции также в виде глубокой язвы, края которой были окрашены в коричневый цвет, а дно представлено некротизированным подслизистым

слоем. Следует отметить, что зона некроза не была такой распространенной, как в предыдущем случае, и в проекции язвы занимала около половины толщины подслизистого слоя; в прилежащих к мышцам слое регистрировался деструктивный отек (рис. 4).

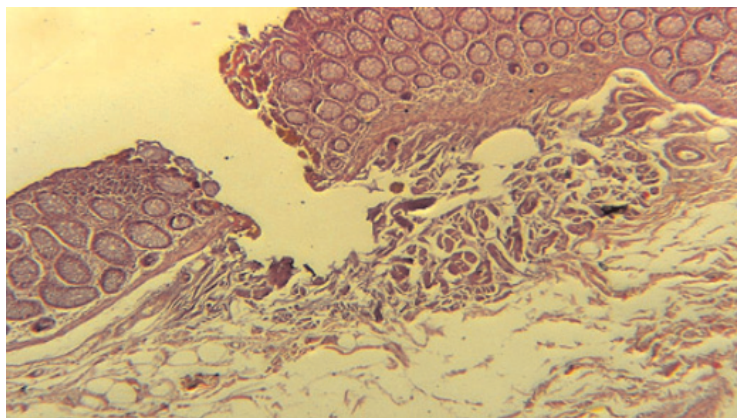


Рис. 4. Язва в месте воздействия (9 Вт). Коагуляционный некроз до 1/2 подслизистого слоя. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200

При применении выходной мощности 6 Вт в слизистой оболочке также обнаруживался язвенный дефект, проникающий до подслизистого слоя. Края дефекта были окрашены в черно-коричневый цвет. Коагуляционный некроз подслизистого слоя был ограниченным и имел эллипсоидную форму.

Вслед за контактным воздействием на визуально неизменённую слизистую проведена контактная фотокоагуляция аденоматозных полипов при тех же значениях выходной мощности. После нанесения контурных меток проведена фотокоагуляция полипа плоского типа диаметром около 1,5 см при выходной мощности 12 Вт (рис. 5) и плоских полипов меньших размеров при выходной мощности 9 и 6 Вт соответственно.

Во время контактной лазерной фотокоагуляции полипов при значениях выходной мощности 12 и 9 Вт отмечен своеобразный

эффект «вскипания» – пузыревидного выбухания слизистой над поверхностью и одновременно сморщивания патологической ткани, аналогично тому, что наблюдалось при контактом воздействии на свободную от полипов слизистую оболочку.

При гистологическом исследовании зон контактной лазерной фотокоагуляции полипов плоского типа наблюдалась следующая гистологическая картина.

При использовании выходной мощности 12 Вт на полип диаметром 1,5 см было установлено, что в месте воздействия лазера слизистая оболочка некротизирована и окрашена в коричневый цвет. Под этим участком в подслизистом слое также обнаруживается распространенный коагуляционный некроз, по периферии которого обнаруживался деструктивный отек. В прилежащих мышцах – разволокнение.

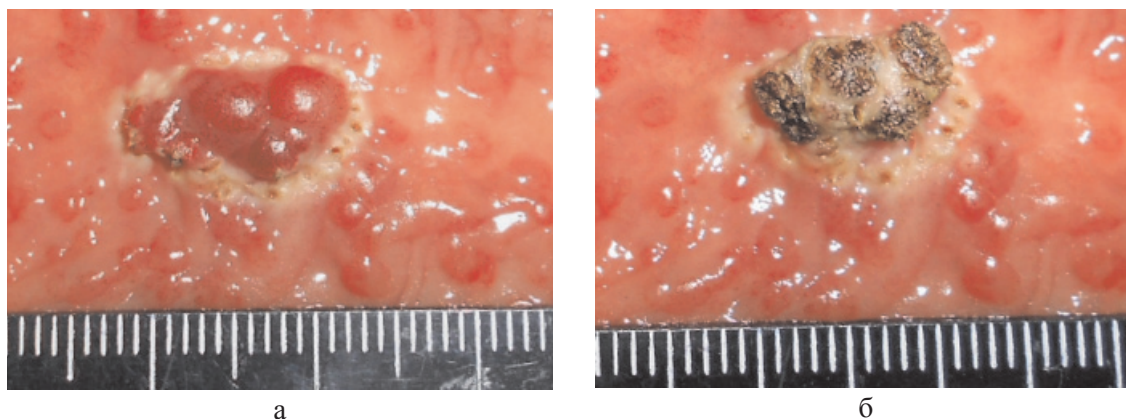


Рис. 5. Контактная фотокоагуляция полипа (12 Вт, 1–2 секунды на контакт):
а – контурные коагуляционные метки; б – вид полипа после фотокоагуляции

При использовании выходной мощности 9 и 6 Вт на полипы меньшего диаметра (около 3 мм) в зоне воздействия развивался некроз слизистой оболочки, окрашивающийся в коричневый цвет и имеющий глубину, зависящую от мощности: 9 Вт – на всю глубину, 6 Вт – на половину слизистой оболочки. Непосредственно под этим участком располагалась зона коагуляционного некроза, занимающая всю толщю подслизистого слоя. Причем, в отличие от предыдущего случая, толщина некроза была одинакова как в центре, так и по периферии. Как и в предыдущем случае, имелось разволокнение мышечных волокон.

Таким образом, при выбранных значениях выходной мощности и экспозиции контактная лазерная фотокоагуляция как визуально неизменённой слизистой оболочки, так и аденоматозных полипов плоского типа диаметром 0,3–1,5 см приводит к полной деструкции слизистой оболочки с образованием язвенного дефекта в сочетании с подлежащим коагуляционным некрозом подслизистого слоя, распространяющимся на половину или всю его толщину. Изменения в мышечной оболочке развиваются только в прилегающих к подслизистой основе слоях и характеризуются разволокнением мышечных волокон.

Выводы

1. Дистанционное воздействие высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на стенку ободочной кишки при выходной мощности 12, 9 и 6 Вт и экспозиции 10 с приводит к тотальному коагуляционному некрозу подслизистого слоя на фоне практически интактной слизистой оболочки.

2. При всех использованных значениях выходной мощности контактное воздействие высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на неизменённую слизистую оболочку и на полипы плоского типа приводит к полной деструкции слизистой оболочки. При этом наблюдается тотальный или частичный коагуляционный некроз подслизистой основы в зависимости от величины выходной мощности.

3. При отработанных значениях выходной мощности и экспозиции высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм можно применять для контактной лазерной абляции плоских полипов толстой кишки.

Список литературы

1. Гарашенко Т.И., Богомильский М.Р., Минаев В.П. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей. – Тверь: ООО «Губернская медицина», 2001. – 52 с.
2. Гейниц А.В. Особенности взаимодействия излучения полупроводникового лазера с биологическими тканями / А.В. Гейниц, В.И. Елисеенко // Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине 2000: тез. докл. III Междунар. семинара. – СПб., 2000. – С. 14–15.
3. Чалык Ю.В., Рубцов В.С. Доклиническая оценка воздействия высокоэнергетического лазерного излучения 0,97 мкм на пластинчатые препараты печени // Фундаментальные исследования. – 2011. – №3. – С. 166–171.
4. Kou L., Labrie D., Chylek P. Refractive indices of water and ice in the 0,65–2,5 μm spectral range // Appl. Opt. – 1993. – Vol. 32. – № 21. – P. 3531–3540.
5. Yaroslavsky A.N., Yaroslavsky I.V. Goldbach T., Schwarzmair H. J. The optical properties of blood in the near infrared spectral range // Proc. SPIE. – 1996. – Vol. 2678. – P. 314–324.

References

1. Garaschenko T.I., Bogomilsky M.R., Minaev V.P. Lechenie LOR-zabolenanij s ispoliazovaniem lazernikh scalpelej. Tver: Gubernskaja medicina, 2001. 52 p.
2. Geinits A.V., Eliseenko V.I. Osobennosti vzaimodejstvija izlucheniya poluprovodnikovogo lazera s biologicheskimi tkanjami. Téz. dokl. III Mezhdunar. seminar «Poluprovodnikovye i tvjrdotel'nye lazery v medicine 2000» (Abstr. 3rd Int. Seminar «Semiconductor and solid state lasers in medicine 2000»). SPb, 2000, pp. 14–15.
3. Chalyk Ju.V., Rubtsov V.S. Doklinicheskaja ocenka vozdejstvija vysokojenergeticheskogo lazernogo izlucheniya 0,97 mkm na plastinchatye preparaty pecheni. *Fundamental'nye issledovanija*, 2011, no. 3, pp. 166–171.
4. Kou L., Labrie D., Chylek P. Refractive indices of water and ice in the 0.65-2.5μm spectral range. *Appl. Opt.*, 1993, Vol. 32, no. 21, pp. 3531–3540.
5. Yaroslavsky A.N., Yaroslavsky I.V. Goldbach T., Schwarzmair H. J. The optical properties of blood in the near infrared spectral range. *Proc. SPIE*, 1996, Vol. 2678, pp. 314–324.

Рецензенты:

Темников А.И., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 01.11.2012.

УДК 616-005.1-08:615.212:616.27

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОМЕЗА И МЕКСИКОРА НА ФОНЕ НПВП-ТЕРАПИИ

¹Семелева Е.В., ²Котляров А.А., ¹Мосина Л.М., ¹Зорькина А.В., ¹Атмайкина О.В.

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,

Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: kaa97@rambler.ru

Обследовано 60 пациентов с остеохондрозом различной локализации и выраженным болевым синдромом, принимавших НПВП на протяжении 1 года и более, не менее 4 месяцев в течение каждого года. Больные 1 группы ($n = 20$) принимали НПВП в сочетании с ноотропными и сосудистыми средствами, 2 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омепразол в дозе 20 мг/сут, 3 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омепразол в дозе 20 мг/сут внутрь и мексикор в дозе 300 мг/сут внутривенно струйно. Продолжительность курсового лечения 14 дней. Исследованы параметры системы гемостаза, характеризующие: тромбоцитарный компонент, плазменный компонент, а также определяли гемоглобин и гематокрит крови. Установлено, применение мексикора не устраняет признаки гипокоагуляции, проявляющейся на фоне НПВП-терапии, но выявлено нивелирующее влияние антиоксиданта на вероятность развития клинически значимого кровотечения, оцениваемые по динамике гематокрита и гемоглобина.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мексикор, гемостаз, тромбоциты, гематокрит

THE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM PARAMETERS AT THE APPLICATION OF OMEPRAZOLE AND MEXICOR AGAINST THE BACKGROUND OF NESTEROID ANTI-INFLAMMATION THERAPY

¹Semeleva E.A., ²Kotlyarov A.A., ¹Mosina L.M., ¹Zorkina A.V., ¹Atmaykina O.V.

¹The Mordovian N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

²Institute Nuclear Power Energy National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», Obninsk, e-mail: kaa97@rambler.ru

The 14-day long course of treatment was intended for 60 patients with osteochondrosis of various locations and pain syndrome. The patients had been taking in nesteroid anti-inflammation preparations (NAIP) during one year and longer for 4 months each year. The patients of the first group ($n = 20$) were treated with NAIP in combination with nootropic and vascular preparations, while the patients of the second group ($n = 20$) were, additionally, given omeprazole in a doze of 20 mg per day. The third group of the patients ($n = 20$) were treated with omeprazole in the doze of 20 mg per day and, additionally, with mexicor introduced intravenously in a doze of 300 mg per day. The parameters of the hemostasis system studied characterize: thrombocyte component, plasma component, as well as hemoglobin and blood hematocrit. It is found that the use of mexicor does not eliminate the manifestation of hypocoagulation against the NAIP. The correcting effect of the antioxidant on the probability of the development of clinically relevant bluding is established, the manifestation being estimated by the dynamics of hematocrit and hemoglobin.

Keywords: nesteroid anti-inflammation preparations, mexicor, hemostasis, thrombocytes, hematocrit

Широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) существенно сдерживается большой частотой побочных эффектов в отношении различных органов и систем [3, 4, 7]. По данным исследования CONDOR частота первичных неблагоприятных событий в группе больных, принимавших НПВП в сочетании с омепразолом, составила 3,8%; частота снижения гемоглобина ≥ 20 г/л – 3,6%; количество случаев анемии по причине желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения из установленного источника – 1,1% и за счет, предположительно, скрытой кровопотери из ЖКТ – 2,4% [8]. Одним из наиболее опасных побочных эффектов НПВП является кровотечение, в том числе и за счет выраженного влияния на систему гемостаза [5]. Применение боль-

шинства НПВП традиционно ассоциируется с заметным антиагрегатным действием за счет блокады синтеза тромбосана [2, 6]. Поэтому необходима разработка новых и совершенствование имеющихся методов профилактики осложнений НПВП-терапии.

Цель исследования – изучить влияние омеза и мексикора на показатели тромбоцитарного, плазменного гемостаза и показатели крови у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с остеохондрозом различной локализации (шейного, грудного, поясничного отделов) и выраженным болевым синдромом, принимавших НПВП (диклофенак, индометацин, баралгин) на протяжении 1 года и более, не менее 4 месяцев в течение каждого года.

Обследовано 60 пациентов с ухудшением состояния, разделенных на 3 группы. Больные 1 группы ($n = 20$) принимали НПВП в сочетании с ноотропными и сосудистыми средствами, 2 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омега-3 в дозе 20 мг/сут, 3 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омега-3 в дозе 20 мг/сут внутрь и мексикор в дозе 300 мг/сут внутривенно струйно. Продолжительность курсового лечения 14 дней.

Исследованы параметры системы гемостаза, характеризующие тромбоцитарный компонент (гематокрит, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристоцетином); плазменный компонент (1 фаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ); ретракция кровяного сгустка, время рекальцификации; а также определяли гемоглобин и гематокрит периферической крови [1]. Перечисленные исследования проводились в день включения в исследование и через 14 суток лечения.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка включала расчет средних арифметических данных (M), ошибок сред-

них арифметических (m), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов 1 группы на фоне лечения не выявлено достоверных изменений анализируемых показателей (табл. 1). Количество тромбоцитов у пациентов колебалось от 180 до $320 \cdot 10^9/\text{л}$ (число больных с исходным значением тромбоцитов на нижней границе нормы составило 60%); время АДФ стимулированной агрегации колебалось от 13 до 107 с, а количество больных со значениями выше нормальных составило 25%; время ристоцетин-агрегации не выходило за пределы нормальных показателей в анализируемой группе пациентов, ретракция кровяного сгустка также за время лечения не изменилась, но у всех пациентов она была ниже нормальных значений ($< 40\%$), что свидетельствует о снижении способности тромбоцитов к агрегации (табл. 1).

Таблица 1

Изменение показателей тромбоцитарного гемостаза ($M \pm m$)

	Ретракция сгустка, с		Тромбоциты, /л		АДФ-агрегация, с		Ристоцетин-агрегация, с	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1 группа	$35 \pm 0,4$	$36 \pm 0,5$	202 ± 13	201 ± 11	44 ± 9	45 ± 11	14 ± 1	13 ± 1
2 группа	41 ± 1	$46 \pm 1^*$	177 ± 10	186 ± 8	39 ± 4	$25 \pm 1^{* \#}$	14 ± 1	15 ± 1
3 группа	39 ± 1	38 ± 2	192 ± 4	194 ± 4	37 ± 3	38 ± 4	$19 \pm 0,4$	$14 \pm 0,4^*$

Примечание: 1 – исходные значения анализируемых параметров; 2 – значения параметров через 14 дней лечения; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; — – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе пациентов ретракция кровяного сгустка увеличилась с $41 \pm 1\%$ до $46 \pm 1\%$, при этом число больных со значениями показателя ниже нормы уменьшилось с 30% до 0 ($p < 0,05$); количество тромбоцитов у пациентов в группе изменилось недостоверно, также не изменилось число пациентов с патологическим значением количества тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$, их доля в группе составила 65%; время АДФ-агрегации достоверно уменьшилось, патологических значений этого показателя до и после лечения выявлено не было; продолжительность ристоцетин-агрегации увеличилась с 14 ± 1 до 15 ± 1 с ($p < 0,05$) (табл. 1), доля больных со значениями показателя меньше нормальных значений снизилась с 65 до 5% ($p < 0,05$).

У пациентов 3 группы время ретракции кровяного сгустка не изменилось по сравнению с исходным показателем, но было

достоверно меньше аналогичного показателя во 2 группе, тогда как исходные значения в обеих группах не различались (см. табл. 1). Количество тромбоцитов изменилось недостоверно, но число пациентов с патологическим значением количества тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ уменьшилось в 3 раза – с 60 до 20% ($p < 0,05$). Время АДФ-агрегации через 14 дней лечения достоверно не отличалось от исходных значений и показателей в 1 группе, но было достоверно меньше аналогичного показателя во 2 группе. Продолжительность ристоцетин-агрегации уменьшилась с $19 \pm 0,4$ до $14 \pm 0,4$ с ($p < 0,05$), снижение достигло почти 20% (рис. 1). Исходно у 20% больных анализируемый показатель превышал нормальные значения, через 14 дней лечения, наоборот, у 40% больных продолжительность ристоцетин-агрегации была меньше нормы ($p < 0,05$).

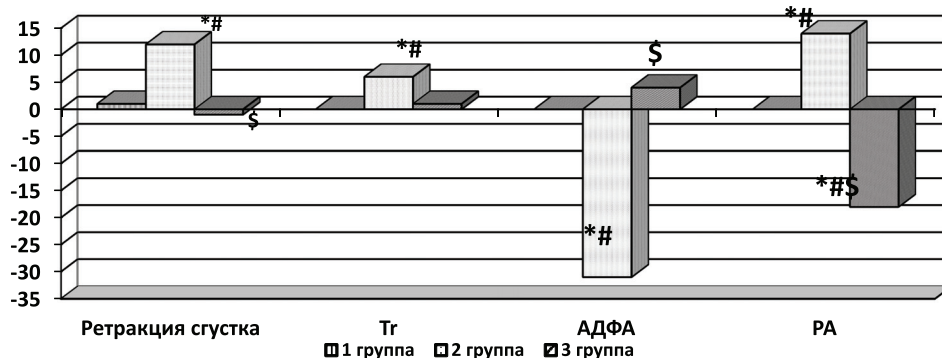


Рис. 1. Динамика параметров тромбоцитарного гемостаза на фоне лечения.

Обозначения: Tr – количество тромбоцитов; АДФА – АДФ-агрегация; РА – ристоцетин-агрегация; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; \$ – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$

Изменения показателей плазменного гемостаза представлены в табл. 2. У пациентов 1 группы не выявлено достоверных изменений анализируемых показателей системы гемостаза. Как исходные значения АЧТВ, ПТИ, так и показатели на фоне лечения не выходили за пределы

референтных значений. Уровень фибриногена также не изменился, но в группе было 15% пациентов с показателями, превышающими нормальные значения. Тромбиновое время превысило нормальные показатели у 15% больных до и после лечения.

Таблица 2

Изменение показателей плазменного гемостаза ($M \pm m$)

	АЧТВ		ФГ		ПТИ		ТВ	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1 группа	27 ± 1	28 ± 01	3870 ± 127	3885 ± 123	97 ± 1	96 ± 1	14 ± 0,4	15 ± 0,4
2 группа	40 ± 1#	37 ± 1#	2950 ± 156#	3212 ± 84#	85 ± 4#	84 ± 2#	20 ± 0,3#	21 ± 0,4*#
3 группа	41 ± 1#	37 ± 1*#	2850 ± 127#	2500 ± 139#	88 ± 4	77 ± 5*#	20 ± 0,3	22 ± 0,6*#

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген; ТВ – тромбиновое время; 1 – исходные значения анализируемых параметров; 2 – значения параметров через 14 дней лечения; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; — – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе на фоне лечения среднее значение АЧТВ снизилось недостоверно, но у 65% больных показатель исходно превышал границу нормы, к 14 дню лечения количество таких больных снизилось до 50% ($p > 0,05$). Уровень фибриногена увеличился с 2950 ± 156 до 3212 ± 84 г/л, что составило 14% ($p < 0,05$), кроме того, доля больных с уровнем фибриногена на нижней границе нормы исходно составила 20%, через 14 дней лечения у всех пациентов значения параметра были в пределах нормы. ПТИ на фоне лечения снизился недостоверно, доля пациентов со значениями параметра ниже нормы увеличилась с 30 до 45% ($p > 0,05$). Тромбиновое время изменилось недостоверно, но как исходно, так и после лечения у всех больных этот показатель превышал нормальные значения (см. табл. 2).

У пациентов 3 группы динамика анализируемых параметров несколько отличалась от 1 и 2 групп. АЧТВ снизилось также недостоверно, но если исходно показатель у всех больных превышал границу нормы, то к 14 дню лечения количество таких больных снизилось до 40% ($p < 0,05$). Уровень фибриногена снизился с 2850 ± 128 до 2500 ± 139 г/л, что составило 13% ($p < 0,05$) (рис. 2), кроме того, через 14 дней лечения у 20% пациентов значения параметра были ниже нормы. ПТИ на фоне лечения снизился с 88 ± 4 до 77 ± 5 ($p < 0,05$), что составило 13%, доля пациентов со значениями параметра ниже нормы увеличилась с 20 до 40% ($p > 0,05$). Тромбиновое время изменилось недостоверно, но как исходно, так и после лечения у всех больных этот показатель превышал нормальные значения (см. табл. 2).

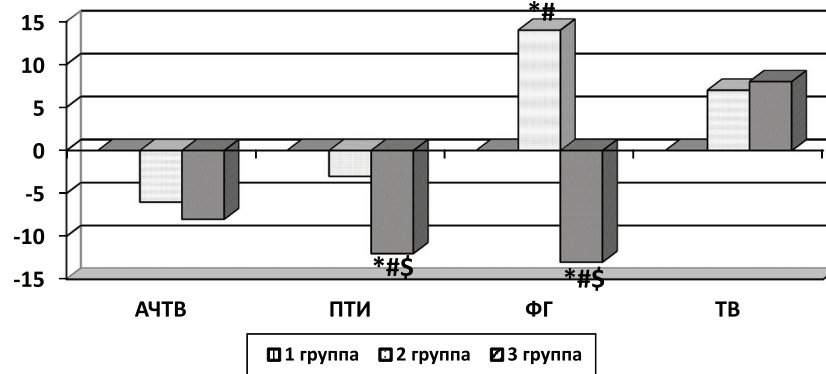


Рис. 2. Динамика параметров плазменного гемостаза на фоне лечения. Обозначения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген; ТВ – тромбиновое время; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; \$ – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$

Для выявления геморрагических осложнений используются такие показатели крови, как гематокрит и гемоглобин. В исследовании не выявлено достоверного изменения параметров на фоне лечения (табл. 3). В 1 группе уровень гематокри-

та до и после лечения у всех пациентов оставался в пределах нормальных значений. Но уровень гемоглобина у 55% исходно и у 50% больных через 14 дней лечения был на нижней границе нормы или меньше.

Таблица 3

Изменение показателей периферической крови (M ± m)

	Ht, %		Hb, г/л	
	Исходно	Через 14 дней	Исходно	Через 14 дней
1 группа	42 ± 1	39 ± 2	127 ± 2	128 ± 2
2 группа	40 ± 1	40 ± 1	127 ± 2	132 ± 2
3 группа	37 ± 1#	40 ± 1*	128 ± 2	133 ± 2

Примечание: Ht – гематокрит; Hb – гемоглобин; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; * – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе также не произошло достоверного изменения показателей, но у 30% гематокрит был на границе или ниже нормы как до, так и после лечения, следует отметить, что низкие значения выявлены только у мужчин. Исходно, низкий уровень гемоглобина был у 55% пациентов, после лечения НПВП в комбинации с омесом таких больных осталось 20% ($p > 0,05$).

У больных 3 группы гематокрит на фоне лечения увеличился с 37 ± 1 до 40 ± 1 (табл. 3) ($p < 0,05$), а количество пациентов с низким значением показателя уменьшилось с 65 до 10% ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина на фоне лечения достоверно не изменился. Доля больных со значением гемоглобина на нижней границе нормы и ниже до лечения составила 40%, после лечения – 30% ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов на фоне лечения НПВП не обнаружено динамики анализируемых показателей за 14 дней наблюдения, но выявлены признаки разба-

лансированности тромбоцитарного звена гемостаза, проявляющиеся уменьшением ретракции сгустка, склонностью к тромбоцитопении, увеличением у 25% больных АДФ-агрегации и, вместе с тем, ускорением ристоцетин-стимулированной агрегации тромбоцитов. Добавление в схему терапии омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ослабило антиагрегантное действие НПВП. Увеличилась ретракция кровяного сгустка, уменьшилось время АДФ-агрегации. В 3 группе ретракция кровяного сгустка была меньше, чем во 2 группе, время АДФ-агрегации увеличилось по сравнению со 2 группой. То есть мексикор не ослабляет способность НПВП угнетать агрегацию тромбоцитов, что может быть полезным при лечении антиоксидантом пациентов с ИБС, получающих с антиагрегантной целью ацетилсалициловую кислоту. Вместе с тем, при лечении антиоксидантом увеличилось количество тромбоцитов. Мексикор уменьшил время ристоцетин-агрегации, что может быть связано как со стимуляцией об-

разования фактора Виллебранда, так и с повышением его активности.

У пациентов I группы как исходно, так и на фоне терапии у 15% процентов больных уровень фибриногена превышал нормальные значения, что может быть проявлением воспалительной реакции, а также следствием активации второго звена плазменного гемостаза. ТВ у 15% пациентов было выше нормы, напротив, свидетельствуя о компенсаторном подавлении третьего звена коагуляционного гемостаза. При комбинированном использовании НПВП с омезом происходило повышение активности первого и второго звеньев плазменного гемостаза, но тромбиновое время у пациентов за время наблюдения превышало нормальные значения. Применение мексикора в схеме терапии привело к уменьшению количества больных с признаками угнетения первой фазы плазменного гемостаза, но усилились проявления подавления второй и третьей фаз гомокоагуляции, что, наряду с признаками угнетения агрегации тромбоцитов, требует более тщательного контроля за признаками кровотечения у данной категории больных. У большого процента пациентов во всех группах выявлены низкие значения гемоглобина и гематокрита до лечения. Использование омеза сопровождается только недостоверным уменьшением количества больных с низкими значениями гемоглобина. А при назначении в схеме лечения мексикора выявлено достоверное увеличение гематокрита и уменьшение количества больных с пограничными значениями показателя.

Вывод

Применение мексикора в схеме терапии больных остеохондрозом не ослабляет антиагрегантное и умеренное гипокоагуляционное действие НПВП, но препятствует снижению уровня гематокрита и уменьшению гемоглобина, что свидетельствует о снижении риска развития кровотечений у данной категории больных.

Список литературы

1. Долгов В.В., Свирип П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – МЗ РФ, РМАПО, каф КЛД. – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.

2. Каратеев А.Е., Насонов А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – №25. – С. 1769–1777.

3. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11. – №2. – С. 54–58.

4. Низовцева О.А. Поражение печени, ассоциированное с НПВП // Трудный пациент. – 2008. – №12. – С. 16–22.

5. Пахомова И.Г. НПВП – индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. – 2009. – №2. – С. 71–76.

6. Стуров Н.В. Безопасность НПВС при длительном приеме // Трудный пациент. – 2009. – №10. – С. 47–50.

7. Якимова С.С. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 23–25.

8. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. – 2010. – №376 (9736). – P. 173–9.

References

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza. – MZ RF, RMAPO, Kaf KLD. Tver: Triada, 2005. 227 p.

2. Karateev A.E., Nasonov A.E. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2006. Tom 14. no. 25. pp. 1769–1777.

3. Lapina T.L. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2009. Tom 11. no. 2. pp. 54–58.

4. Nizovtseva O.A. Trudnyy patsyent. 2008. no. 12. pp. 16–22.

5. Pakhomov I.G. Consilium Medicum, Gastroenterologiya. 2009. no. 2. pp. 71–76.

6. Sturov N.V. Trudnyy patsyent. 2009. no. 10. pp. 47–50.

7. Yakimova S.S. Consilium Medicum, Gastroenterologiya. 2010. no. 1. pp. 23–25.

8. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010; 376 (9736):173–9.

Рецензенты:

Рахматуллоев Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Праскурничий Е.А., д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 618.36 – 091.8:616 – 003.826:613.25

СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ У БЕРЕМЕННЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Спиридонова Н.В., Калинин О.Б.

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России,
Самара, e-mail: Maiorof@mail.ru

Проведено гистологическое исследование плацент 308 беременных женщин, взятых методом сплошной выборки с целью изучения влияния избыточной массы тела и ожирения на состояние плаценты. Пациентки были разделены на группы в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ). В 0 группу вошли 2 пациентки с ИМТ < 18,5; в 1 группу вошла 121 пациентка с ИМТ = 18,5–24,9; 2 группу составили 116 пациенток с ИМТ = 25–29,9; в 3 группу были включены 69 женщин с ИМТ = 30 и более. Были изучены следующие показатели: соответствие плаценты гестационному сроку, нарушение созревания ворсин, патологическая незрелость плаценты, стеноз сосудов пуповины, инволютивно-дистрофические изменения, компенсаторные реакции, инфицирование плаценты, фуникулит, плацентарный хориоамнионит, парietальный хориоамнионит, парietальный децидуит, базальный децидуит, интервиллусит, виллусит, возбудители инфекции, наличие другой патологии плаценты. В результате проведенного исследования было выявлено, что морфологическая картина плацент у женщин с избыточной массой тела и ожирением характеризуется циркуляторными, дегенеративно-дистрофическими и воспалительными нарушениями, причем степень их выраженности нарастает с увеличением индекса массы тела пациентки.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, беременность, плацента

STATE OF A PLACENTA DURING PREGNANCY AND PRETERM BIRTH IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN

Spiridonova N.V., Kalinkina O.B.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: Maiorof@mail.ru

The histologic observation of 308 placentae of pregnant women having given preterm birth at 28–36 weeks of gestation was performed by continuous sampling to study the influence of overweight and obesity on morphological condition of a placenta. The cases were subdivided into groups according to the body mass index (BMI). Group 0 included 2 cases of BMI < 18,5, group 1 included 121 cases of BMI = 18,5–24,9, group 2 comprised 116 cases of BMI = 25–29,9, group 3 consisted of 69 cases of BMI = 30 and above. The following characteristics have been studied: adequacy the placental condition to the gestational age, abnormal placental villous immaturity, pathologic placental immaturity, angiostenosis of the umbilical cord, degenerative-dystrophic changes, compensatory reactions, microbial contamination of the placenta, funiculitis, placental chorioamnionitis, parietal chorioamnionitis, parietal deciduitis, basal deciduitis, intervillitis, villusitis, other placental pathology. The result of the observation showed that morphological condition of overweight and obese women's placentae comprises circulatory, degenerative-dystrophic and inflammatory injuries, degree of manifestation increasing with the increase of BMI.

Keywords: obesity, overweight, pregnancy, placenta

Нарушение функции плаценты у беременных женщин – одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Плацента является провизорным органом, формирующимся в процессе эмбриогенеза и развития плода в течение всей беременности, играет роль посредника между матерью и плодом и прекращает свое существование к концу родов. Многообразие функций плаценты связано с ее структурой на этапах имплантации, плацентации (12 недель), фетализации (II триместр беременности). В системе мать–плацента–плод устанавливаются сложные взаимоотношения [1].

Нарушение кровотока в плаценте и сосудистый тромбоз являются характерными для беременности, осложненной ожирением, гестационным диабетом и преэклампсией [5]. Доказано, что плаценты у пациенток с гестационным диабетом имеют характерную морфологию: плацентарная незрелость и отек, хорангиоз и сосудистые анома-

лии [6]. Вероятно, что ожирение может также повредить плацентарную структуру.

При отсутствии беременности ожирение оказывает глубокое и сложное воздействие на сосудистую и фибринолитическую системы [2]. Клинически это проявляется увеличенным риском артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца, развитием миокардиального инфаркта или цереброваскулярных нарушений. У страдающих ожирением женщин местные и системные функции сосудистой и эндотелиальной систем значительно ухудшены. Структура кровеносного сосуда изменена при ожирении и сопровождается увеличением диаметра сосуда, толщины базальной мембраны, сосудистой проницаемости и ригидности сосуда. С прогрессией болезни микроциркуляторное русло подвергается атрофии, диаметр сосуда сужается, увеличивается риск местной ишемии ткани [3]. Жировая ткань, которая окружа-

ет кровеносные сосуды (периваскулярная жировая ткань), также косвенно повреждает сосудистую структуру, выделяя вазоактивные воспалительные медиаторы адипокины, ангиотензин и эндотелин 1 [6]. Расширение, которое вызывает выброс эндотелий – зависимых релаксирующих факторов, увеличивающих диаметр кровеносного сосуда, также уменьшено [2]. Вазомоторные реакции уменьшены за счет увеличения чувствительности к сосудосуживающим агонистам, включая простаноиды, эндотелин 1 и гиперфункции симпатической нервной системы [3].

Ожирение является предтромбозным состоянием, что связано с концентрациями в плазме крови таких предтромбозных факторов, как фактор Виллебранда, фибриноген и фактор VII, которые повышены у женщин с ожирением в сравнении с женщинами с нормальной массой тела [2]. Чтобы поддерживать развивающийся плод в течение беременности, развивается сложная сердечно-сосудистая адаптация [2]. Беременность также сопровождается значительными альтерациями в фибринолитической системе и системе коагуляции с увеличением плазменных концентраций факторов коагуляции и ингибиторов фибринолиза [4] сниженным эндогенным фибринолизом [2].

Эндотелий-зависимое сосудорасширение нарушено в артериях миоэтриа у женщин с повышенным ИМТ по сравнению с теми, у кого ИМТ находится в пределах нормального диапазона. Страдающие ожирением женщины вступают в беременность с уже существующей ранее хронической эндотелиальной активацией, соответственно беременность усугубляет эти проявления, что не может не отразиться на состоянии фето-плацентарного русла.

Цель нашего исследования – оценить особенности состояния плаценты у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Объектами исследования послужили 308 беременных женщин, беременность у которых закончилась преждевременными родами при сроке 28–36 недель беременности, взятых методом сплошной выборки. Для оценки особенностей состояния плаценты у женщин в зависимости от величины индекса массы тела нами было проведено разделение беременных на группы: в 0 группу вошли 2 беременные с ИМТ < 18,5; в 1 группу вошла 121 пациентка с ИМТ = 18,5–24,9; 2 группу составили 116 пациенток с ИМТ = 25–29,9; в 3 группу были включены 69 женщин с ИМТ = 30 и более.

Критериями исключения из исследования послужили: наличие у беременных эн-

докринной патологии (заболевания щитовидной железы, надпочечников, сахарного диабета), профессиональных вредностей, тяжелых соматических заболеваний.

Нами были оценены следующие показатели морфологического состояния плаценты: соответствие плаценты гестационному сроку, нарушение созревания ворсин, патологическая незрелость плаценты, стеноз сосудов пуповины, инволютивно-дистрофические изменения, компенсаторные реакции, инфицирование плаценты, фуникулит, плацентарный хориоамнионит, париетальный хориоамнионит, париетальный децидуит, базальный децидуит, интервиллузит, виллузит, наличие другой патологии плаценты (очаговой гиповаскуляризации, облитерирующей ангиопатии, межворсинчатых кровоизлияний, гипоплазии, кровоизлияний в плодные оболочки, дилатации всех опорных ворсин).

При анализе результатов гистологического исследования плацент у пациенток, беременность у которых завершилась родами при сроке 28–36 недель, в зависимости от величины индекса их массы тела, нами были получены следующие данные.

При увеличении ИМТ у женщин возрастает количество несоответствия плацент сроку гестации. У 89,90% женщин с ожирением и у 73,3% женщин с избыточной массой тела, беременность у которых завершилась родами при сроке 28–36 недель, не было соответствия плаценты сроку гестации (78,5% – при нормальной массе тела, $p_{1-3} = 0,046$, $p_{2-3} = 0,007$).

Нарушение созревания ворсин достоверно чаще встречалось у женщин с ожирением: 90% – при ИМТ = 30 и выше; 69,3% – при ИМТ = 25–29,9; 33,4% – при ИМТ < 18,5; $p_{0-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,001$). У 31,40% женщин с ожирением отмечалось диссоциированное развитие ворсин (у женщин с избыточной массой тела этот показатель выявлялся только у 16,70%, $p_{2-3} = 0,020$).

У женщин с избыточной массой тела только у 4,5% определяются зрелые ворсины (при ИМТ 18,5–24,9 зрелые ворсины выявляются у 12,10%, $p_{1-2} = 0,038$, при ИМТ < 18,5 – в 33,30%, $p_{0-2} = 0,027$).

У 28,60% женщин с ожирением определяются промежуточные ворсины (при ИМТ = 18,5–24,9 – у 9,50%, 19,60% – при избыточной массе тела $p_{1-2} = 0,030$, $p_{1-3} = 0,001$).

Зрелые и промежуточные ворсины определяются у 12,90% женщин с ожирением в сравнении с 26,7% при нормальной массе тела ($p_{1-3} = 0,026$).

У 10% женщин с ожирением отмечались признаки стеноза сосудов пупови-

ны. Этот показатель определялся только у 2,70% женщин с нормальной массой тела ($p_{1-3} = 0,036$). Было выявлено, что у 20,70% пациенток с избыточной массой тела определялись умеренно выраженные иволютивно-дистрофические процессы в плаценте (10,70% – при нормальной массе тела, $p_{1-2} = 0,040$). У 18,60% женщин с ожирением выявлялись выраженные иволютивно-дистрофические процессы (8,1% у женщин с избыточной массой тела, $p_{2-3} = 0,035$). Только у 2,90% женщин с ожирением не определялся данный показатель ($p_{0-3} = 0,010$).

У 68,6% женщин с ожирением отсутствуют компенсаторные реакции в плаценте (51,8% – при нормальной массе тела, $p_{1-3} = 0,026$).

Инфицирование плаценты выявлено у 61,40% женщин с ожирением, что достоверно больше, чем у женщин с избыточной массой тела (у 43,40% женщин с избыточной массой тела, $p_{2-3} = 0,018$). У 33,30% пациенток с ожирением отмечался очаговый париетальный децидуит (этот показатель отмечался только у 16,10% пациенток с избыточной массой тела, $p_{2-3} = 0,019$). У 9,80% женщин с избыточной массой тела отмечались признаки очагового базального децидуита (у 2,40% женщин с нормальной массой тела, $p_{1-2} = 0,047$). Достоверного различия частоты встречаемости фуникулита, интервиллусита, виллусита у женщин, беременность у которых завершилась родами при сроке 28–36 недель, в зависимости от величины индекса массы тела выявлено не было.

Только у 38,60% женщин с ожирением не определялись возбудители инфекции в плаценте (в сравнении с 58,3% женщин с избыточной массой тела, у которых не выявлялись возбудители, $p_{2-3} = 0,011$). У 30% женщин с ожирением определялась смешанная микрофлора в плацентах (уреаплазмы, хламидии, гарднереллы). Данный показатель характерен только для 10,3% женщин с нормальной массой тела и 14,6% – с избыточной массой тела ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,014$).

Дилатация всех опорных ворсин отмечалась у 5,30% женщин с ожирением, чего не встречалось у пациенток других обследуемых групп ($p_{1-3} = 0,034$, $p_{2-3} = 0,043$).

Итак, морфологическая картина плацент у женщин с избыточной массой тела и ожирением характеризуется циркулятор-

ными, дегенеративно-дистрофическими и воспалительными нарушениями, причем степень их выраженности нарастает с увеличением индекса массы тела пациентки.

Список литературы

1. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: монография / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, И.М. Ордянец. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
2. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis // *Obesity Reviews*. – 2009. – №10. – P. 554–563.
3. Frisbee J.C. Vascular adrenergic tone and structural narrowing constrain reactive hyperemia in skeletal muscle of obese Zucker rats *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 290 H2066-H2074.
4. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2003. – № 29. – P. 125–130.
5. Sebire N.J. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – № 30. – P. 804–806.
6. Zhang H. & Zhang C. Regulation of microvascular function by adipose tissue in obesity and type 2 diabetes: evidence of an adipose-vascular loop // *American Journal of Biomedical Sciences*. – 2009. – № 1. – P. 133–142.

References

1. Radzinskiy V.E., Milovanov A.P., Ordyants I.M. Ekstraembrionalnye i orolopodnye struktury pri normalnoy i oslozhnennoy beremennosti.
2. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis // *Obesity Reviews*. 2009. no. 10. pp. 554–563.
3. Frisbee J.C. Vascular adrenergic tone and structural narrowing constrain reactive hyperemia in skeletal muscle of obese Zucker rats *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 290 H2066-H2074.
4. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003. no. 29. pp. 125–130.
5. Sebire N.J. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. 2007. no. 30. pp. 804–806.
6. Zhang H. & Zhang C. Regulation of microvascular function by adipose tissue in obesity and type 2 diabetes: evidence of an adipose-vascular loop // *American Journal of Biomedical Sciences*. 2009. no. 1. pp. 133–142.

Рецензенты:

Шатунова Е.П., д.м.н., доцент, заведующая отделением гинекологии Клиник СамГМУ, г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ММБУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 24.10.2012.

УДК 612.111.4:615.9:547.412.4:615.849.19:577.352.38]-092.9

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЕТАНОМ

Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А.

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

Цель работы состояла в исследовании проницаемости и липидного спектра мембран эритроцитов при интоксикации дихлорэтаном (ДХЭ) до и после коррекции лазерным излучением. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали субхроническую интоксикацию путем внутрижелудочного введения ДХЭ в дозе 0,01 LD₅₀ в течение 60 суток. Использовали импульсное низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) аппаратом АЛТ «Матрикс» на область проекции печени и хвостовой вены. При многократном введении ДХЭ нарушалось соотношение холестерина/фосфолипиды, наблюдались изменения в распределении фракций фосфолипидов, что обуславливало повышение насыщенности липидного бислоя и увеличение микровязкости мембран эритроцитов, вызывая понижение их проницаемости. Использование НИЛИ понижало насыщенность липидного бислоя и уменьшало микровязкость, нормализуя проницаемость мембран эритроцитов. Данные эксперимента дают основание считать, что использование при интоксикации ДХЭ НИЛИ патогенетически обосновано.

Ключевые слова: дихлорэтан, мембрана, лазерное излучение, холестерин, фосфолипиды, проницаемость

THE IMPACT OF LOW INTENSIVE LASER RADIATION ON PERMEABILITY AND LIPID SPECTRUM OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN RATS INTOXICATED WITH DICHLOROETHANE

Srubilin D.V., Enikeyev D.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bgmu.ru

The purpose of the study was to investigate permeability and lipid spectrum of erythrocyte membranes intoxicated with dichloroethane (DCE) before and after laser radiation correction. Experimentally, male rats were used to model subchronic intoxication by intragastric administration of DCE at a dose of 0,01 LD₅₀ for 60 days. Impulse low intensive laser radiation (LILR) was applied on the projected site of the liver and tail vein using the «Matrix» device. With repeated DCE administrations, there was a breach in the correlation between cholesterol/phospholipids, changes in the distribution of phospholipids fractions due to increased saturation of lipid bilayer and an increase in microviscosity of erythrocyte membranes causing their permeability decrease. The use of LILR decreased lipid bilayer saturation and lowered microviscosity normalizing erythrocyte membrane permeability. The results obtained allow to consider LILR to be cogent with DCE intoxication.

Keywords: dichloroethane, membrane, laser radiation, cholesterol, phospholipids, permeability

В настоящее время весьма актуальна проблема изучения токсичности 1,2 дихлорэтана (ДХЭ), так как частота отравления данным соединением в последнее десятилетие существенно увеличилась. ДХЭ широко используется в химической промышленности и в технологиях уничтожения токсичных химикатов [3, 4, 15]. Острые интоксикации ДХЭ, несмотря на их небольшую частоту (до 5%), характеризуются высокой смертностью отравленных, составляя, по данным разных авторов, от 20 до 96 % [3, 6]. При сохраняющейся высокой летальности от острых интоксикаций ДХЭ основную массу составляют патологические состояния, наблюдаемые при длительном поступлении токсиканта в организм, когда явной клинической симптоматики может и не возникнуть. Изучение патогенеза токсического действия ДХЭ при его длительном поступлении в низких концентрациях, а также способов терапии является актуальной задачей.

Развитие любого заболевания сопряжено с нарушением структурно-функциональных характеристик тех или иных клеток организма. В настоящее время недостаточно изучено состояние мембран при хронической интоксикации ДХЭ. В работах многих авторов установлена высокая степень корреляции изменений свойств мембран эритроцитов и клеточных мембран внутренних органов, что позволяет использовать эритроцитарные мембраны в качестве наиболее доступной модели для установления общих мембранных характеристик, так как ей присущи основные принципы молекулярной организации плазматических мембран [11, 12].

В рамках проблемы коррекции при хронической интоксикации ДХЭ остаются нерешенные научно-практические вопросы. Определенный интерес представляет метод лазерной терапии с использованием низкоэнергетических источников облучения. Лазерная терапия – высокоэффективный ме-

тод лечения, который вот уже более 30 лет успешно развивается как вполне самостоятельное направление современной медицины. В основе эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) лежит комплексное неспецифическое действие на организм, когда местные изменения вызывают смену уровня функционирования биосистем за счет формирования защитно-адаптивной реакции [1, 2, 7, 9]. Несмотря на широкое применение НИЛИ, многое в механизмах его действия остается неясным.

Целью исследования явилось изучение проницаемости и липидного спектра мембран эритроцитов у крыс при субхронической интоксикации ДХЭ до и после коррекции лазерным излучением.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 36 здоровых половозрелых неинбредных белых крысах-самцах массой 180–220 г, разделенных на 3 группы: 1-я – контрольная ($n = 11$), 2-я – животные с моделированной интоксикацией дихлорэтаном ($n = 13$), 3-я – животные, получавшие ДХЭ и НИЛИ ($n = 12$). Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Субхроническая интоксикация дихлорэтаном достигалась ежедневным энтеральным введением токсиканта в дозе 5 мг/кг ($0,01 LD_{50}$) в течение 60 суток. Опытная группа крыс получала курс сочетанного воздействия импульсного НИЛИ с длиной волны 0,63 и 0,89 мкм. Использовался аппарат АЛТ «Матрикс» с зеркальной насадкой для воздействия в области печени контактной методикой (0,89 мкм, импульсная мощность 7 Вт, частота 80 Гц, доза – 0,01 Дж/см²) и акупунктурной насадкой для надвенозного облучения крови в области хвостовой вены (0,63 мкм, импульсная мощность 5 Вт, частота 80 Гц, доза 0,012 Дж/см²). Курс лазеротерапии начинали с 4-й недели и продолжали 14 дней. Объектом исследования служили эритроциты крыс. Тестирование осуществляли на 15, 30 и 60 суток.

Проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) исследовали, определяя степень мочевинового гемолиза эритроцитов [14]. Для определения ПЭМ 100 мкл взвеси эритроцитов добавляли в 7 пробирок, содержащих по 5 мл рабочих смесей 1,8% раствора мочевины и физиологического раствора в следующих соотношениях: 1-я пробирка (ПЭМ1) – 40:60, 2-я (ПЭМ2) – 45:55, 3-я (ПЭМ3) – 50:50, 4-я (ПЭМ4) 55:45, 5-я (ПЭМ5) 60:40, 6-я (ПЭМ6) 65:35, 7-я (ПЭМ7) содержала чистый раствор мочевины – эталон 100% гемолиза. После инкубации в течение 3 минут при комнатной температуре и центрифугирования определяли осмотическую стойкость всех растворов при $\lambda = 400$ нм, пересчитывая этот показатель в процентах от эталона.

Экстракцию липидов из эритроцитов производили методом Блайя и Дайера в модификации Кейтса [5]. Фракции фосфолипидов (ФЛ) получали методом тонкослойной хроматографии [5, 8]. Количество от-

дельных фракций ФЛ определяли по содержанию липидного фосфора и выражали в процентах. Общие ФЛ вычисляли по сумме отдельных фракций. Холестерин (ХС) определяли по реакции с хлорным железом после экстракции изопропанолом [13].

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при $p < 0,05$. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждения

Как показали проведенные исследования, представленные в табл. 1, во всех растворах мочевины наблюдались достоверные различия между группами животных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эритроциты крыс на 15 суток интоксикации ДХЭ характеризуются меньшей резистентностью к гемолитическому воздействию мочевины и повышенной проницаемостью. Существенные различия показателей выявлены в III, IV, V разведениях мочевины. Такие изменения этого показателя объясняются, по-видимому, интенсификацией свободнорадикального окисления, что было показано нами ранее. Избыточное образование свободных радикалов, накопление первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации ослабляет гидрофобные связи клеточных мембран. Понижение гидрофобности мембран клеток связано с увеличением содержания гидрофильных углеводородных хвостов, что, в свою очередь, ведет к вытеснению последних из толщи мембраны к ее поверхности и вызывает появление в мембране своеобразных пор.

На 30 суток интоксикации ДХЭ проницаемость эритроцитарных мембран достоверно ниже нормы. По мере углубления тяжести интоксикации на 60 суток эксперимента наблюдается дальнейшее снижение ПЭМ в III, IV, V и VI разведениях мочевины, что свидетельствует о глубоких структурных изменениях клеточных мембран – переходе от их высокой проницаемости к патологическому уплотнению.

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что при субхронической интоксикации ДХЭ на 60 суток эксперимента в эритроцитах возрастает содержание холестерина и незначительно снижается количество общих фосфолипидов. Содержание холестерина в мембранах эритроцитов увеличивается на 62,7%

($p < 0,001$), а степень снижения общих фосфолипидов составила 3,1% ($p > 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. Значение коэффициента ХС/ФЛ при интоксикации ДХЭ возрастает на 67,4% ($p < 0,001$) по сравнению с группой интактных животных. Повышение содержания хо-

лестерина в мембранных липидах приводит к увеличению вязкости мембранного бислоя путем ограничения подвижности жирнокислотных цепей в связи с его кластеризацией, а также повышает степень упаковки фосфолипидов. Все это ведет к уплотнению мембраны.

Таблица 1

Проницаемость мембран эритроцитов у крыс при субхронической интоксикации дихлорэтаном

Показатель	Статистические показатели	Животные 1-й группы ($n = 12$)	Длительность интоксикации дихлорэтаном у животных 2-й группы ($n = 12$)		
			15 суток	30 суток	60 суток
ПЭМ 1, %	$M \pm m$ P	$3,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$ > 0,05	$0,8 \pm 0,1$ < 0,001	$1,3 \pm 0,2$ < 0,001
ПЭМ 2, %	$M \pm m$ P	$3,9 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$ > 0,05	$1,1 \pm 0,1$ < 0,001	$1,8 \pm 0,1$ < 0,001
ПЭМ 3, %	$M \pm m$ P	$7,6 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,7$ < 0,01	$2,8 \pm 0,4$ < 0,001	$4,6 \pm 0,2$ < 0,01
ПЭМ 4, %	$M \pm m$ P	$15,4 \pm 1,9$	$28,1 \pm 3,2$ < 0,01	$10,1 \pm 1,6$ > 0,05	$6,5 \pm 0,4$ < 0,001
ПЭМ 5, %	$M \pm m$ P	$50,6 \pm 4,2$	$73,2 \pm 4,5$ < 0,01	$35,6 \pm 2,7$ < 0,05	$23,3 \pm 3,3$ < 0,001
ПЭМ 6, %	$M \pm m$ P	$83,3 \pm 1,1$	$93,1 \pm 1,4$ < 0,001	$66,2 \pm 2,3$ < 0,001	$56,1 \pm 2,1$ < 0,001
ПЭМ 7, %	$M \pm m$	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$

Примечание: p – достоверность 2-й группы по сравнению с первой.

В проведенном исследовании на 60 суток интоксикации ДХЭ, количество общих фосфолипидов снизилось незначительно, в то же время наблюдались изменения в распределении фракций фосфолипидов. Разделение смеси фосфолипидов эритроцитов крыс экспериментальных групп показало наличие пяти компонентов: фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ). При изучении фосфолипидного спектра эритроцитарных мембран у крыс опытной группы наблюдалось перераспределение состава ФЛ в сторону накопления ЛФХ, СМ, ФС и снижения доли ФХ и ФЭ. Анализ фосфолипидного состава выявил снижение содержания легкоокисляемой фракции фосфатидилхолина (ФХ) на 10,4% ($p > 0,05$) с одновременным ростом образования ЛФХ на 21,2% ($p < 0,05$), который является специфическим маркером фосфолипазной активности. Недостаток ФХ в наружном слое мембран эритроцитов компенсировался за счет повышения количества СМ. В силу высокой насыщенности сфингомиелина в кластеры, которые образует этот фосфолипид в мембране, встраивается большое количество холестерина, что влечет за собой уменьшение проницаемости клеточной

мембраны, нарушение процессов активного транспорта, переноса веществ [10]. При интоксикации ДХЭ коэффициент ФХ/СМ, характеризующий уровень перераспределения фосфолипидных фракций внутри мембранного бислоя, составил 2,17 условных единиц. Снижение этого коэффициента на 38,2% ($p < 0,001$) в сравнении с группой здоровых животных свидетельствует об уменьшении жидкостных свойств и увеличении микровязкости липидного бислоя.

Фосфолипидные фракции ФЭ и ФС характеризуют внутренний монослой мембраны эритроцитов. Количество ФЭ уменьшилось на 14,3% ($p < 0,05$), а содержание ФС возросло на 27,3% ($p < 0,01$). Расчет коэффициента ФЭ/ФС показал, что при интоксикации ДХЭ его величина составляет 2,57 усл. ед., что ниже показателей контрольной группы на 32,7% ($p < 0,001$). Важным показателем, характеризующим лабильность липидного бислоя, служит коэффициент асимметрии $(ФЭ + ФС)/(ФХ + СМ)$. Отношение суммы фосфолипидов с меньшей насыщенностью жирных кислот, которые располагаются преимущественно во внутреннем монослое липидного бислоя мембран, к фосфолипидам с большей насыщенностью, которые располагаются во внешнем монослое, позволяет получить представ-

ления о жидкостности мембраны. При интоксикации ДХЭ значение коэффициента асимметрии ниже контрольной величины на 7,8% ($p < 0,05$), что обуславливает повышение насыщенности липидного бислоя и уве-

личение микровязкости. Выявленная модификация фосфолипидного матрикса клетки свидетельствует о структурно-функциональной несостоятельности цитоплазматической мембраны.

Таблица 2

Содержание основных липидных компонентов в мембранах эритроцитов крыс при субхронической интоксикации ДХЭ и на фоне применения НИЛИ

Исследуемый показатель	Статистический показатель	Группы животных		
		1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 13)	3-я группа (n = 12)
Общие ФЛ мг/100 мл эритроцитарной массы	M ± m p* p**	287,4 ± 5,1	274,5 ± 6,3 > 0,05	302,5 ± 7,2 < 0,01 < 0,001
Общий ХС мг на 100 мл эритроцитарной массы	M ± m p* p**	142,3 ± 3,4	231,3 ± 4,75 < 0,001	199,64 ± 6,13 < 0,001 < 0,01
Коэффициент ХС/ФЛ, усл. ед.	M ± m p* p**	0,49 ± 0,02	0,84 ± 0,03 < 0,001	0,66 ± 0,02 < 0,001 < 0,001
<i>Фракции ФЛ, %</i>				
ЛФХ	M ± m p* p**	4,7 ± 0,25	5,7 ± 0,32 < 0,05	5,2 ± 0,3 > 0,05 > 0,05
ФХ	M ± m p* p**	45,3 ± 1,4	40,6 ± 1,9 > 0,05	47,8 ± 2,1 > 0,05 < 0,01
ФЭ	M ± m p* p**	29,4 ± 1,2	25,2 ± 1,4 < 0,05	28,7 ± 1,5 > 0,05 > 0,05
СМ	M ± m p* p**	12,9 ± 0,7	18,7 ± 1,1 < 0,01	10,1 ± 0,8 < 0,05 < 0,001
ФС	M ± m p* p**	7,7 ± 0,3	9,8 ± 0,55 < 0,01	8,2 ± 0,4 > 0,05 < 0,05
Коэффициент ФХ/СМ, усл. ед.	M ± m p* p**	3,51 ± 0,06	2,17 ± 0,07 < 0,001	4,73 ± 0,1 < 0,001 < 0,001
Коэффициент ФЭ/ФС, усл. ед.	M ± m p* p**	3,82 ± 0,05	2,57 ± 0,09 < 0,001	3,5 ± 0,08 < 0,01 < 0,001
Коэффициент (ФЭ+ФС)/(ФХ+СМ), усл. ед.	M ± m p* p**	0,64 ± 0,01	0,59 ± 0,02 < 0,05	0,64 ± 0,02 > 0,05 > 0,05

Примечание:

p* – достоверность по сравнению с первой группой;
p** – достоверность 3-й группы по сравнению со 2-й.

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать, что клеточные мембраны при субхронической интоксикации ДХЭ претерпевают изменения. В результате структурных нарушений мембран клеток могут изменяться их функциональные свойства, что, в конечном счете, может привести к значительным метаболическим расстройствам. Выявленные нарушения клеточных

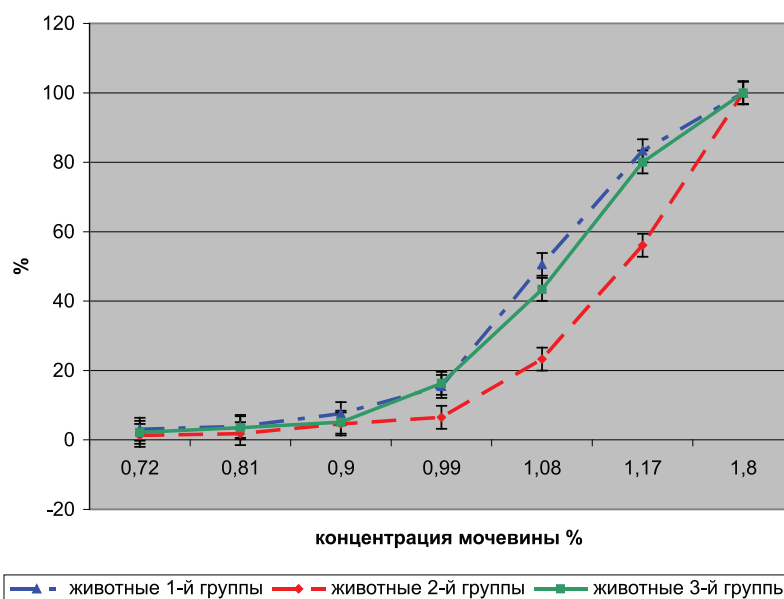
мембран являются важным звеном в патогенезе токсического действия ДХЭ.

В основе клинического эффекта НИЛИ лежит ее способность стимулировать разнообразные процессы защиты, адаптации, компенсации и репарации, т.е. механизмы саногенеза. Электромагнитная природа НИЛИ предполагает возможность его взаимодействия с множеством регуляторных

механизмов в живых системах, в том числе с механизмами регуляции мембранной проницаемости. Лазерное облучение, изменяя свойства билипидного слоя, оказывает действие на ионные каналы клеточной мембраны [7].

Результаты исследования, представленные на рисунке, демонстрируют достоверное увеличение проницаемости мембран эритроцитов в IV, V и VI разведениях мочевины у животных, получавших в качестве коррекции НИЛИ, по сравнению с животными 2-й группы. Улучшение проницаемости мембран под действием лазер-

ного излучения связано с изменениями в их липидном составе, которые характеризуются уменьшением содержания общего холестерина в мембранах, при этом содержание общих фосфолипидов возрастает. Показатель коэффициента ХС/ФЛ, во многом определяющий структуру и функцию мембран, приближается к контрольным значениям. Значения коэффициентов, характеризующих уровень распределения фосфолипидных фракций внутри мембранного бислоя, после проведения курса НИЛИ свидетельствуют о понижении насыщенности липидного бислоя и уменьшении микровязкости.



Сравнение величин ПЭМ у крыс на 60 сутки интоксикации ДХЭ

Таким образом, НИЛИ оказывает упорядочивающее воздействие на жидкокристаллическую структуру липидного бислоя, нормализуя проницаемость эритроцитарной мембраны. В этой связи следует отметить, что, воздействуя низкоинтенсивным лазерным излучением, мы не вносим в организм ничего чужеродного, а лишь корректируем систему саморегулирования и поддержания гомеостаза. Действие НИЛИ на процессы, происходящие в организме, может не проявляться на фоне оптимального функционирования физиологической или биохимической системы, но может быть выражено при сдвигах функционального состояния этих систем.

Выводы

1. При субхронической интоксикации ДХЭ в мембранах эритроцитов нарушается соотношение холестерин/фосфолипиды, наблюдаются изменения в распределении фракций фосфолипидов, что обуславливает

повышение насыщенности липидного бислоя и увеличение микровязкости, вызывая понижение их проницаемости. Выявленные нарушения клеточных мембран являются важным звеном в патогенезе токсического действия ДХЭ.

2. Использование курса лазеротерапии понижает насыщенность липидного бислоя и уменьшает микровязкость, нормализуя проницаемость мембран эритроцитов. Данные эксперимента дают основание считать, что использование при интоксикации ДХЭ НИЛИ патогенетически обосновано.

Список литературы

1. Алешина М.Ф. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии социально значимых заболеваний внутренних органов / М.Ф. Алешина, Л.В. Васильев, И.А. Гончарова, В.А. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, №2. – С. 90-91.

2. Бурдуин Н.М. Влияние лазерного излучения на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов крови больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Н.М. Бурдуин, А.Ю. Ке-

хоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, №3. – С. 29-30.

3. Елькин А.Н. Эффективность гемосорбции на синтетических сорбентах при отравлении 1,2 дихлорэтаном / А.Н. Елькин, Д.П. Елизаров, В.А. Даванков // Токсикол. Вестник. – 2004. – №2. – С. 6-8.

4. Забродский П.Ф. Влияние имунофана на показатели системы иммунитета и перекисного окисления липидов после острых отравлений токсичными химическими веществами / П.Ф. Забродский, В.Г. Германчук, М.Л. Нодель [и др.] // Эксперим. и клин. Фармакология. – 2004а. – Т. 67, №5. – С. 28-30.

5. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов / М. Кейтс. – М.: Изд-во «Мир». – 1975. – 322 с.

6. Лужников Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-изд., перераб. и доп. / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 434с.

7. Мамедова С.Ю. Внутрисосудистое лазерное излучение в комплексной терапии генитального герпеса / С.Ю. Мамедова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, №4. – С. 61-63.

8. Молочкина Е.М. Количественное определение состава фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии / Е.М. Молочкина // В сб.: Исследование синтетических и природных антиоксидантов in vitro и in vivo. – М.: Наука, 1992. – С. 100 – 102.

9. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. – М.: ИПЛЦ «Техника». – 2003. – 254 с.

10. Новгородцева Т.П. Состав липидов эритроцитов крыс при развитии фиброза печени в условиях алиментарной дислипидемии / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Н.В. Бивалькевич, Н.В. Жукова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30, №1. – С. 53-57.

11. Новицкий В.В. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е. А. Степанова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62–69.

12. Рязанцева Н.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т.35, № 1. – С. 53–65.

13. Сентебова Н.А. Предложение по унификации методов определения свободного и этерифицированного холестерина в сыворотке крови / Н.А. Сентебова // Лаб. дело. – 1976. – № 6. – С. 375–380.

14. Субботина Т. Н. Перекисное окисление липидов и проницаемость мембран эритроцитов у детей и подростков с сахарным диабетом типа I / Т.Н. Субботина, Н.М. Титова, А.А. Савченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 33–35.

15. Тиунов Л.А. Четыреххлористый углерод. 1,2 дихлорэтан. Хлорпроизводные алконов / Л.А. Тиунов // Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов : Справочное изд. / под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1990. – С. 337–351; 357–372.

References

1. Aleshina M.F., Vasilev L.V., Goncharova I.A., Nikitin V.A. Niskointensivnoe lazernoe izluchenie v terapii sotsialno znachimykh zabolevanij vnutrennikh organov // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2010. T.XVII, no. 2. pp. 90–91.

2. Burduin N.M., Kekhoeva A. Yu. Vliyanie lazernogo izlucheniya na microtsirculyatsiyu, agregatsiyu trombotsitov i ehritrotsitov krovi bolnykh ishemicheskoy boleznju serdtsa // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2010. T.XVII, no. 3. pp. 29–30.

3. Elkin A.N., Elizarov D.P., Davankov V.A. Ehekktivnost gemosorbtsii na sinteticheskikh sorbentakh pri otravlenii 1,2 dikhlorehtanom // Toksikol. Vestnik. 2004. no 2. pp. 6–8.

4. Zabrodskij P.F., Germanchuk V.G., Nodel M.L. at al. Vliyanie immunofana na pokazateli sistemy immuniteta i perekisnogo okisleniya lipidov posle ostrykh otravlenij toksichnymi khimicheskimi veschestvami // Ehksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2004a. T.67, no. 5. pp. 28–30.

5. Keyts M. Tekhnika lipidologii. Vydelenie, analiz i identifikatsiya lipidov // M.: izdatelstvo “Mir”. 1975. 322p.

6. Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G. Ostrye otravleniya: rukovodstvo dlya vrachej. // M.: Meditsina. 2000. 434 p.

7. Mamedova C.Yu. Vnutrisosudistoe lazernoe izluchenie v kompleksnoy terapii genitalnogo gerpesa // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2007. T.XIV, no. 4. pp. 61–63.

8. Molochkina E.M. Kolichestvennoe opredelenie sostava fosfolipidov metodom tonkoslojnoj khromotografii // V. sb. issledovanie sinteticheskikh i prirodnykh antioksidantov in vitro i in vivo. M. Nauka. 1992. pp. 100–102.

9. Moskvina S.V. Ehfektivnost lazernoy terapii // M.: NPLTs «Tehnika». 2003. 254p.

10. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Bivalkevich N.V., Zhukova N.V. Sostav lipidov ehritrotsitov krysa pri rasvitiu fibrosa pecheni v usloviyakh alimentarnoy dislipidemii // Byuleten SO RAMN. 2010. T.30, no 1. pp. 53–57.

11. Novitskij V.V., Ryazantseva N.V., Stepanova E.A. Moleculyarnye narusheniya membrane ehritrotsitov pri patologii raznogo geneza yavlyautsya tipovoj reaktsiej organizma: contury problemy // Byuleten SO RAMN. 2006. no 2. pp. 62–69.

12. Ryazantseva H.V., Novitskij V.V. Tipovye narusheniya moleculyarnoy organizatsii membrany ehritrotsita pri somaticheskoy i psikhicheskoy patologii // Uspekhii fiziologicheskikh nauk. 2004. T. 35, no 1. pp. 53–65.

13. Sentebova N.A. Predlozhenie po unifikatsii metodov opredeleniya svobodnogo i ehterifitsirovannogo kholesterina v syvorotke krovi // Lab. delo. 1976. no 6. pp. 375–380.

14. Subbotina T.N., Titova N.M., Savchenko A.A. Perekisnoe okislenie lipidov i pronitsaemost membrane ehritrotsitov u detej i podrostkov s sakharnym diabetom tipa I // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2004. no 5. pp. 33–35.

15. Tiunov L.A. Chetyrekhchloristyj uglerod. 1,2 dikhlorehtan. Khlorproizvodnye alkonov // Vrednye khimicheskie veschestva. Uglevodороды. Galagenoproizvodnye uglevodородov. Spravochoe izd. pod. red. P.A. Filova. L. Khimiya. 1990. pp. 337–351, 357–372.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616.831-005.1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛЬТА В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ**Стародубцева О.С.***Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, e-mail: starod.olga@yandex.ru*

Проведено изучение распространенности инсульта у жителей крупного промышленного города с неблагоприятной экологической ситуацией. Для анализа данных использована информационная система эпидемиологического мониторинга АРМ «Регистр инсультных больных». Объем исследования – 9520 пациентов с инсультом неврологических стационаров г. Екатеринбурга. В ходе исследования были изучены основные эпидемиологические показатели инсульта, а также факторы риска развития инсульта. Установлено, что экологическая ситуация в г. Екатеринбурге характеризуется как неблагоприятная. Проживание на техногенно загрязненной территории отягощает существующую патологию сердечно-сосудистой системы, которая сопровождается повторными инсультами. Увеличение показателей заболеваемости на территории с неблагоприятными экологическими условиями подтверждает причинно-следственную связь между неблагоприятными факторами среды обитания человека и состоянием его здоровья.

Ключевые слова: распространенность, инсульт, крупный промышленный город, неблагоприятная экология**ANALYSIS OF STROKE INCIDENCE OF THE USE OF INFORMATION TECHNOLOGIES****Starodubtseva O.S.***¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, e-mail: starod.olga@yandex.ru*

The study of the epidemiology of stroke in persons living in a large industrial city. For data entry and processing of cases of stroke was used by the program «Information system for epidemiological monitoring workstation Registry stroke patients». The volume of the study – 9520 patients with acute ischemic neurological hospitals of all the city of Ekaterinburg. Methods of study – an open clinical and epidemiological program on the registration of patients with stroke. The study examined the incidence, mortality and mortality from stroke. We took into account various risk factors for stroke: age, gender, smoking status, presence of somatic disease, hypertension. Among the risk factors for stroke identified priority – age, hypertension, diabetes, stroke, or myocardial infarction history, dyslipidemia, smoking. It is shown that accommodation in technogenno polluted territory burdens existing pathology of cardiovascular system which is accompanied by repeated strokes. The increase in indicators of incidence at territories with adverse ecological conditions confirms relationship of cause and effect between adverse factors of habitat of the person and a state of his health.

Keywords: prevalence, stroke, large industrial city, poor ecology

В России инсульт ежегодно переносят 40 тысяч человек, летальность пациентов достигает 35–45% [2]. По данным Руководства по предотвращению повторного инсульта у больных, перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), повторный ишемический инсульт составляет до 90% от всего количества ОНМК и является основной причиной смертности и длительной инвалидизации в развитых странах [8].

Основной причиной смертности взрослого населения Свердловской области, как и в целом по России, на протяжении длительного времени являются болезни системы кровообращения, на которые приходится более половины всех смертей (54,1%) (Данные из ежегодных отчетов «О состоянии здоровья населения Свердловской области» Медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Свердловской области).

Большое значение имеет экологическое неблагоприятное положение регионов, перенасыщенных промышленными ксенобиотиками.

Свердловская область относится к территориям с наиболее неблагоприятной экологической и санитарно-эпидемиологической обстановкой.

Неблагоприятные факторы среды обитания в течение последних лет обусловили негативные тенденции в состоянии здоровья населения. Количество дополнительных случаев заболеваний, обусловленных загрязнением окружающей среды, составляет до 30–40% от общего уровня заболеваемости населения и соответствует более 6,0 миллиардам рублей ежегодного экономического ущерба. Актуальность проблемы определяется также тем, что в санитарно-защитных зонах промышленных предприятий проживает каждый 10 житель Свердловской области (Данные Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области).

Изложенное свидетельствует о необходимости изучения показателей, которые характеризуют состояние здоровья населения г. Екатеринбурга, анализа связей в системе «окружающая среда – здоровье», углублен-

ной оценки состояния окружающей среды на данной территории.

Целью исследования явилось изучение распространенности инсульта, а также факторов его развития в крупном промышленном городе с неблагоприятной экологической ситуацией.

Материалы и методы исследования

Использована информационная система эпидемиологического мониторинга «АРМ «Регистр инсультных больных» (Свидетельство РФ о государственной регистрации № 2010612630 от 15.04.2010 г.). Объем исследования – 9520 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Продолжительность программы – 4 года.

Работа проводилась в соответствии с требованиями, предъявляемыми к эпидемиологическим исследованиям. В ходе реализации программы оценивались данные анамнеза, выявлялись факторы риска развития инсульта.

Выделялись как первичные, развившиеся впервые в жизни, так и повторные случаи инсульта. Критерием отличия первичного инсульта от повторного послужило время, прошедшее от начала его развития. В соответствии с общепринятыми рекомендациями, инсульт, возникший позднее 28 дней, учитывался как повторный.

Для изучения заболеваемости, смертности, летальности и факторов риска развития инсульта был применен эпидемиологический метод. Эпидемиологический метод – совокупность методических приемов, основанных на анализе распределения заболеваний в пространстве и времени, предназначенная для выявления проблем профилактики, причин и факторов риска развития патологии с целью обоснования мероприятий по профилактике заболеваний.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «SPSS 19.0». Различия значений между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическую значимость связи между показателями проверяли с использованием критерия независимости Хи-квадрат.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании результатов анализа данных Регистра за 2006–2009 годы установлено, что госпитализированная заболеваемость инсультом в г. Екатеринбурге ежегодно находилась на уровне 2,5–3,1 на 1000 взрослого населения. Различия в динамике заболеваемости статистически не значимы ($p = 0,44$).

В структуре инсульта преобладал ишемический тип (90,1–91,2%). Удельный вес геморрагического инсульта составлял 8,8–9,9% в отдельные годы. Заболеваемость ишемическим инсультом регистрировалась на уровне 2,5 на 1000 населения и превышала заболеваемость геморрагическим инсультом (0,27 на 1000 населения) в 9,3 раза, $p < 0,05$.

Удельный вес лиц, перенесших геморрагический инсульт, в возрастной группе 25–29 лет в 5,1 раза превышал долю лиц в возрасте 70 лет и старше. Для лиц, перенесших ишемический инсульт, различия в показателях заболеваемости разных возрастных групп не столь высоки, но статистически достоверны ($p < 0,05$).

Среднемноголетний показатель заболеваемости женщин ($3,32 \pm 0,16$ на 1000 соответствующего населения) превысил уровень заболеваемости мужчин ($2,96 \pm 0,23$ на 1000 соответствующего населения), но зависимость развития разных типов инсульта от пола не выявлена, так как различия уровней заболеваемости были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Мониторинг инсульта позволил выявить высокий уровень повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения г. Екатеринбурга (0,62–0,65 случаев на 1000 человек).

Показатель смертности варьировал от 0,23 до 0,37 на 1000 взрослого населения, при выравнивании динамического ряда наметилась тенденция к увеличению уровней смертности в среднем на 35,3% ежегодно, но различия в динамике смертности статистически не значимы ($p = 0,13$).

Смертность от ишемического инсульта (0,15–0,27 на 1000 взрослого населения) за все годы мониторинга превышала смертность от геморрагического (0,08–0,11 на 1000 взрослого населения), $p < 0,05$.

Следует отметить, что в возрастной группе до 60 лет смертность от геморрагического инсульта превышала смертность от ишемического. У лиц же старше 60 лет частота развития неблагоприятных исходов, наоборот, была выше при ишемическом инсульте.

По результатам исследований выявлено, что смертность при первичном инсульте превышала смертность при повторном инсульте независимо от типа (ишемический или геморрагический) – все годы наблюдения (табл. 1).

Среднемноголетний показатель смертности у женщин (0,4 на 1000 соответствующего населения) превысил уровень смертности у мужчин (0,3 на 1000 соответствующего населения), но разница не достоверна и не существенна ($p > 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов по сердечно-сосудистой патологии [5].

Летальность за годы проведения мониторинга составляла 9,2–13,6% при первичном инсульте и 0,2–2,0% – при повторном, при геморрагическом инсульте (38,2%) превысила летальность при ишемическом инсульте (9,3%) в 4 раза.

Таблица 1

Динамика смертности от инсульта в г. Екатеринбурге

Год	Геморрагический инсульт (на 1000 населения)		Ишемический инсульт (на 1000 населения)	
	Смертность при первичном инсульте	Смертность при повторном инсульте	Смертность при первичном инсульте	Смертность при повторном инсульте
2006	0,08	0,00	0,15	0,00
2007	0,10	0,00	0,24	0,02
2008	0,11	0,01	0,27	0,05
2009	0,09	0,01	0,27	0,04

Летальность от инсульта у женщин (13,00% ± 1,98%) была выше летальности у мужчин (10,49% ± 1,43%), но разница не достоверна и не существенна ($p > 0,05$). Динамика по годам представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика летальности от инсульта в г. Екатеринбурге с учетом гендерных различий

Пол	Год				М	m	M ± m
	2006	2007	2008	2009			
Женский	10,74%	12,99%	13,43%	14,83%	13,00%	0,98%	13 ± 1,98%
Мужской	7,03%	12,32%	10,39%	12,22%	10,49%	1,43%	10,49 ± 1,43%

Факторы риска развития инсульта распределили по их значимости для развития инсульта. Результаты показали, что наиболее распространенным фактором риска являлась артериальная гипертензия (более 90%), на втором месте стоят различные заболевания сердца (около 40%).

Оценивая значимость различных факторов риска развития инсульта с учетом гендерных различий к факторам, присущим в равной степени мужчинам и женщинам, мы отнесли артериальную гипертензию, дислипидемии, малоподвижный образ жизни. К факторам, влияющим преимущественно на женщин, – ожирение, мужчин – курение, склонность к алкоголизму.

При ишемическом инсульте достоверно выше распространенность следующих факторов риска: артериальная гипертензия, дислипидемии, малоподвижный образ жизни, мерцательная аритмия, сахарный диабет, а при геморрагическом – инфаркт миокарда, склонность к алкоголизму.

Среди многих факторов риска развития инсульта экологическое неблагополучие территории практически изучено мало, несмотря на то, что экологическая отягощенность сосудистых заболеваний известна. Промышленные ксенобиотики нарушают гомеостаз, угнетают адаптацию, создают условия для мозговых катастроф, что не может не отразиться на заболеваемости в целом и инсульта в частности.

В последние годы показатели состояния здоровья населения России и Свердловской

области ухудшаются, одним из факторов риска развития заболеваний является влияние неблагоприятных условий окружающей среды.

На заболеваемость населения Свердловской области оказывают влияние следующие факторы: уровень социального благополучия территории, обеспеченность населения медицинской помощью, промышленное развитие территорий, социальная напряженность, экономическое развитие, комплексная химическая нагрузка на население, биологическая нагрузка на население, шумовая нагрузка (по материалам Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области» за 2011 год). Муниципальное образование «город Екатеринбург» относится к территориям, где наиболее выражено влияние этих факторов на заболеваемость населения.

Екатеринбург относится к территориям с уровнем социально-экономического развития выше среднего, где первое ранговое место по степени влияния на состояние здоровья принадлежит санитарно-гигиеническим факторам. Среди санитарно-гигиенических факторов на первом месте – комплексная химическая нагрузка за счет загрязнения питьевой воды, атмосферного воздуха, продуктов питания и почв. До настоящего времени не решен вопрос с разработкой проекта зон санитарной охраны централизованного источника хозяйственно-питьевого водоснабжения Екатеринбургского промышленного узла [6].

В городе выявлены опасные уровни загрязнения почвы (Zs, бензпирен, свинец, никель, кобальт, кадмий, мышьяк и др.), высокие показатели загрязнения воздушного бассейна (приоритетные загрязнители – взвешенные вещества, бензпирен, диоксид серы, диоксид азота, формальдегид).

При ранжировании факторов риска среды обитания населения города загрязнение атмосферного воздуха является главной экологической проблемой, при этом ведущая роль принадлежит отработанным газам автотранспорта. В меньшей степени оказывают влияние выбросы от промышленных предприятий. Отраслями промышленности, вносящими наибольший вклад, являются черная и цветная металлургия, электро-энергетический комплекс, химия и нефтехимия [4].

Учитывая, что экологическая составляющая имеет определенное значение в развитии сосудистых катастроф, анализ случаев мозгового инсульта по распространенности проводили по районам г. Екатеринбурга с учетом степени загрязнения среды обитания. Наиболее страдают от загрязнений жители Верх-Исетского и Чкаловского районов, в этих же районах отмечена наибольшая распространенность инсульта, превышающая в 1,3–1,8 раза средние показатели по городу.

Выводы

Среди многих факторов, формирующих здоровье населения, большое значение имеет состояние городской среды. Вклад антропогенных факторов в формирование различных патологий может колебаться от 10 до 60% в зависимости от места и условий проживания [3]. Для крупных городов, к которым относится Екатеринбург, характерно интенсивное загрязнение атмосферы [1].

Здоровье населения напрямую зависит от состояния окружающей среды. В целях стабилизации экологической ситуации, улучшения качества окружающей среды Правительство Свердловской области утвердило план мероприятий по реализации Концепции экологической безопасности Свердловской области на период до 2015 года и установило сроки достижения предельно допустимых нормативов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух на экологически неблагоприятных территориях.

Для решения этих проблем необходимо повышение роли экологического воспитания и образования, экологизация всей производственной и управленческой дея-

тельности. Главная цель – формирование экологической культуры населения, нового мышления как меры профилактики различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, что позволит создать безопасные и комфортные условия проживания для населения Екатеринбурга [7].

Проведено исследование распространенности инсульта в крупном промышленном городе с использованием базы данных «Регистр инсультных больных». Показано, что проживание на техногенно загрязненной территории отягощает существующую патологию сердечно-сосудистой системы, которая сопровождается развитием инсультов.

Увеличение показателей заболеваемости на территории с неблагоприятными экологическими условиями подтверждает причинно-следственную связь между неблагоприятными факторами среды обитания человека и состоянием его здоровья.

Список литературы

1. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков и др. // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.
2. Виноградова Т.Е. и др. Эпидемиология и хирургическая профилактика ишемического инсульта в крупных городах Сибири и Дальнего Востока. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук: ежеквартальный научно-теоретический журнал. – 2006. – №2. – С. 139–146.
3. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 3–4.
4. О состоянии атмосферного воздуха в г. Екатеринбурге в 2010 году и результатах проведенных надзорных мероприятий на территории города по соблюдению санитарного законодательства в части охраны атмосферного воздуха. – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». – Екатеринбург, 2011.
5. Патолого-анатомическое исследование в анализе смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Бойцов, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин, Г.И. Фурменко и др. // Архив патологии. – 2011. – № 1. – С. 30–34.
6. Региональные особенности санитарно-эпидемиологической обстановки в Свердловской области за 2011 год. – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». – Екатеринбург, 2012. – С. 63.
7. Хромцова О.М. Системный подход к оценке резервных возможностей сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни, стратегия лечения и профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2010. – 54 с.
8. Sacco R.L., Adams R., Albers M.J. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline // Stroke 2006;37:577.

References

1. Rakhmanin Yu. A., Ivanov S.I., Novikov S.M. etc. *Gigiena i sanitariya*, 2007, no. 5, pp. 5–7.
2. Vinogradova T.E. etc. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii nauk: ezhekvartalnyy nauchno-tejreticheskiy zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 139–146.
3. Onischenko G.G. *Gigiena i sanitariya*, 2007, no. 5, pp. 3–4.
4. *O sostoyanii atmosfernogo vozdukhа v gorode Ekaterinburge v 2010 godu i rezultatach provedennikh nadzornikh mero-priyatii na territorii goroda po sobludenyu sanitarnogo zakonodatelstva v chasti okhrani atmosfernogo vozdukhа* [On the State of atmospheric air in Ekaterinburg in 2010, and the results of oversight activities in the territory in the city to comply with the sanitary legislation of air protection]. Ekaterinburg, 2011.
5. Boitsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. etc. *Arkhiv patologii*, 2011, no. 1, pp. 30–34.
6. *Regionalnie osobennosti sanitarno-epidemiologicheskoi obstanovki v Sverdlovskoi oblasti za 2011 god* [Regional peculiarities of the sanitary-epidemiological situation in the Sverdlovsk region for the 2011 year]. Ekaterinburg, 2011.
7. Khromtsova O.M. *Sistemnyi podhod k otsenke rezervnikov vozmozhnostei serdechno-sosudistoi sistemi pri gipertonicheskoi bolezni, strategiya lecheniya i profilaktiki* [A systematic

approach to assessing the spare capacity of the cardiovascular system in hypertension, treatment and prevention strategy]. Ekaterinburg, 2011.

8. Sacco R.L., Adams R., Albers M.J. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577.

Рецензенты:

Оранский И.Е., д.м.н., доцент, профессор, главный научный сотрудник ФБУН Екатеринбургский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих на промышленных предприятиях Роспотребнадзора, г. Екатеринбург;

Фрейдлина М.С., д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616.831-005.1

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Стародубцева О.С., ²Хисматуллина И.Г., ²Оранская И.И.

¹Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург;

²Центр восстановительной медицины при ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП,
Екатеринбург, e-mail: starod.olga@yandex.ru

В целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия человека внедряется и реализуется социально-гигиенический мониторинг. Его основу составляет систематический анализ зависимости здоровья населения от факторов среды обитания. Целью исследования явилось обоснование необходимости внедрения экологической эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Для анализа зависимости здоровья населения от факторов внешней среды используются два взаимодополняющих подхода: эколого-эпидемиологическое исследование и оценка риска. Подобное исследование проводилось в двух старопромышленных городах Свердловской области с неблагоприятной экологией, где была выявлена статистически значимая положительная зависимость между колебаниями смертности и загрязненностью атмосферного воздуха. После проведенного анализа ситуации были сделаны следующие выводы: проведенное эколого-эпидемиологическое исследование актуально на территории РФ, в особенности выявление закономерности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

Ключевые слова: экологическая эпидемиология, сердечно-сосудистые заболевания, оценка риска

ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Starodubtseva O.S., ²Khismatullina I.G., ²Oranskaya I.I.

¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg;

²Center for regenerative medicine at the Ekaterinburg Medical Research Centre for Prevention and Health Protection of Workers in Industrial Enterprises, e-mail: starod.olga@yandex.ru

At present, worldwide studies on assessment of sanitary-epidemiological well-being of the person and the identification of linkages between morbidity and mortality on the environmental conditions. The same is the presence of harmful factors in ambient air and in the workplace. The purpose of the study was to justify the need to introduce social and hygienic monitoring for the development of cardiovascular diseases in environmentally unfavorable conditions on the territory of Russia. The study was conducted in the two cities of Sverdlovsk region, Yekaterinburg and Nizhny Tagil. After the research findings on the existence of positive relationships between mortality and contamination of the environment. Therefore, this kind of research is very important under high contamination on the Russian territories. The ecological epidemiology studies influence of various adverse factors of environment on health of the population of concrete territories, and proves need of development and adoption of administrative decisions for prevention of diseases at the population living in territories with an adverse ecological situation.

Keywords: environmental epidemiology, cardiovascular diseases, risk assessment.

На современном этапе развития Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека одной из основных её функций является ведение социально-гигиенического мониторинга в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. «Положение о социально-гигиеническом мониторинге» определяет его как государственную систему наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания человека, а также определения причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием факторов среды обитания человека.

Основу социально-гигиенического мониторинга составляет систематический анализ зависимости здоровья населения от факторов среды обитания с целью определения приоритетов управления санитарно-эпидемиологическим благополучием через разработку научно обоснованных целевых программ и отдельных мероприятий.

Экологическая эпидемиология изучает влияние различных неблагоприятных факторов внешней среды на здоровье населения конкретных территорий и обосновывает необходимость разработки и принятия управленческих решений для профилактики заболеваний у населения, проживающего на территориях с неблагоприятной экологической ситуацией.

Целью работы явилось обоснование необходимости внедрения экологической эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время широко применяются методы аналитической эпидемиологии неинфекционных заболеваний («эпидемиология факторов риска»), имеющие целью не просто количественную характеристику риска развития заболеваний, но и выявление факторов, влияющих на его уровень

в конкретных условиях, в которых протекает жизнь и деятельность популяции [3].

Для анализа зависимости здоровья населения от факторов среды обитания используются два взаимодополняющих подхода – эколого-эпидемиологические исследования и оценка риска.

Эколого-эпидемиологические исследования основаны на ретроспективном установлении связи тех нарушений популяционного здоровья, которые уже могут быть выявлены, с действием конкретных вредных факторов или их комплекса.

Предпосылками к проведению эколого-эпидемиологических исследований обычно являются: наличие в среде обитания фактора или факторов, вредное действие которых на организм человека предполагается исходя из данных экспериментов на животных или на других популяциях; результаты оценки риска, прогнозирующей опасность для здоровья населения в определенных условиях; обнаружение случаев заболевания у людей, подвергающихся воздействию такого фактора или факторов, но на существенно более высоких уровнях (например, профессиональных заболеваний); выявление в какой-то популяции большого числа случаев редких заболеваний, высоких показателей заболеваемости (смертности) или распространенности обычных заболеваний по материалу описательной эпидемиологии или по случайным наблюдениям [5].

Оценка риска – многоступенчатый процесс, нацеленный на выявление или прогноз вероятности неблагоприятного для здоровья результата воздействия на человека вредных веществ, загрязняющих среду обитания или производственную среду [4].

Оценка риска основана на разнообразной информации об уровне загрязнения, токсических свойств вещества, его миграции и превращения в среде, путях воздействия на человека, особенностях подвергающейся воздействию человеческой популяции. В более узком смысле имеется в виду специальная методология «оценки риска» («risk assessment»), развитая Агентством США по охране окружающей среды (US EPA) и рекомендуемая международными организациями (ВОЗ, UNEP).

К достоинствам этой методологии относится возможность выразить складывающееся на той или иной территории санитарное и экологическое неблагополучие не только путем сопоставления наблюдаемых или расчетных уровней ее техногенного загрязнения с допустимыми, но и в величинах ожидаемого неблагоприятного ответа со стороны здоровья населения, снижение которого рассматривается как цель рекомен-

дуемых управляющих воздействий и может быть оценено в качестве наиболее важного критерия их эффективности [1].

Сравнительная оценка риска от разных факторов, при разных путях воздействия на население и для разных групп этого населения создает основу для ранжирования таких управляющих воздействий. Однако методология оценки риска не является альтернативой характеристике среды обитания на основе действующей системы гигиенических нормативов (ПДК, ОБУВ, ПДД), а служит ценным дополнением к ней [2].

Метод анализа временных рядов (time series analysis) при проведении эколого-эпидемиологических исследований в последние годы используется все чаще.

Наиболее эффективно этот метод может быть использован для анализа связи между кратковременными заболеваниями экспозиции (которые практически возможны только в отношении атмосферного загрязнения) и быстро наступающими кратковременными ответами (такими как повышение смертности, обращаемости за экстренной медицинской помощью, обострение заболеваний и т.п.) [2].

Для выявления зависимости используется регрессионный анализ, проводимый на базе сопоставления временных рядов – последовательностей чисел, одна из которых представляет регистрируемые случаи смерти (ежедневно или в некоторых исследованиях – за каждые 2–5 дней), а другая – регистрируемые значения показателей состояния атмосферы в те же дни на протяжении длительных периодов времени (от года до 15 лет).

Наибольшее число таких исследований относится к анализу связи между «острой смертностью» и концентрацией взвешенных частиц. Dockery и Pope (1996) привели обобщающую сводку 15-ти таких работ, опубликованных в 1990–1996 гг. и проводившихся в различных городах США, а также в Чили, Бразилии, Голландии, Германии и Греции. По разным данным, коэффициенты регрессии, выраженные как процентный прирост общей смертности на 10 мкг/м³ концентрации PM₁₀, укладывались в диапазон от 0,5 до 1,6, а в тех 5 работах, в которых имелись данные по концентрации суммарной пыли (total suspended particles – TSP), – в диапазон от 0,6 до 1,2.

В 5 из этих 15 публикаций имелись данные не только по общей, но также по респираторной смертности (найденные коэффициенты регрессии в той же размерности – от 1,5 до 3,5) и по сердечно-сосудистой смертности (от 0,8 до 1,8).

В других исследованиях чувствительным индикатором вредного ответа на ко-

лебания концентрации частиц в атмосфере оказалась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются данные, позволяющие связать этот эффект с тем, что при ингаляции тонкодисперсных частиц с аэродинамическим диаметром до 2,5 мкм ($PM_{2.5}$) нарушается нормальная регуляция сердца со стороны автономной нервной системы, что сказывается на снижении частоты сердечных сокращений (Liao e.a., 1999; Gold e.a., 2000).

В 1997 году был опубликован отчет американского Health Effects Institute о результатах анализа, относящихся к г. Филадельфия. Прирост респираторной смертности на интерквартильный диапазон концентрации TSP (равный $34,5 \text{ мкг/м}^3$) был и в этом случае наиболее высок, но статистически значимые коэффициенты регрессии были получены только в возрастной группе > 75 лет по сердечно-сосудистым (1,84%) и общим (2,14%) причинам смерти. Если допустить линейный характер зависимости, то последняя величина примерно соответствует 0,6% на 10 мкг/м^3 , что не противоречит результатам других работ.

По результатам европейского транснационального проекта APNEA2 (мета-анализ по 28 городам) показано, что приросту концентрации PM_{10} на 10 мкг/м^3 соответствует увеличение сердечно-сосудистой смертности на 0,9% (95%-й доверительный интервал 0,5–1,6%) и респираторной – на 1,0% (0,2–1,8%) (Ада e.a., 2001).

Прирост общей и сердечно-сосудистой смертности на $10 \text{ мкг/м}^3 \text{ NO}_2$ составлял, соответственно, только 0,34 (0,29–0,39) и 0,43 (0,36–0,50)% (Ада e.a., 2001). Различия между результатами, полученными в отдельных городах Европы, являются существенными.

В некоторых работах показано, что с повышением концентрации пылевых частиц в атмосфере связано повышение не только числа смертей, но и количества больных, госпитализируемых по поводу обострения сердечно-сосудистых заболеваний (Sunyer e.a., 1991; Zanobetti e.a., 2000; Atkison, Anderson, 2001; Zanobetti, Schwartz, 2002).

Исследования на основе анализа временных рядов были впервые проведены в Уральском регионе в городах Нижний Тагил и Екатеринбург Б.А. Кацнельсоном и соавторами в конце XX века. Иностранными консультантами при выполнении этих исследований были Н. Ozkaynak и John D. Spengler (Harvard School of Public Health).

Екатеринбург – административный центр Свердловской области. Территория – 1025 км^2 . Население ~ 1272 тысячи человек. Основными источниками загрязнения

атмосферного воздуха являются крупные машиностроительные предприятия, предприятия по производству стройматериалов, сталепрокатное, химические производства, транспорт (моторные двигатели, работающие преимущественно на этилированном бензине или дизельном топливе).

Нижний Тагил – второй по величине город в Свердловской области. Территория – 298 км^2 . Население ~ 400 тысяч человек. Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха являются Нижнетагильский металлургический комбинат (один из крупнейших в России) с полным производственным циклом, включая коксохимическое производство, крупное машиностроительное предприятие, большой химический завод, производство строительных материалов, моторные двигатели, работающие преимущественно на этилированном бензине или дизельном топливе.

В Екатеринбурге статистически значимая положительная зависимость между колебаниями ежедневной смертности и загрязнения атмосферного воздуха была найдена (в скобках указан лаг в днях) [2]:

1. Для общей смертности и CO (лаг 4) и SO_2 (лаг 4).

2. Для смертей от сердечно-сосудистых болезней и общей пыли (лаг 0).

3. Для смертей от болезней органов дыхания и общей пыли (лаг 1) и CO (лаг 4).

В Нижнем Тагиле статистически значимая положительная зависимость между колебаниями ежедневной смертности и загрязнением атмосферного воздуха была найдена [2]:

1. Для общей смертности и общей пыли (лаг 1) и NH_3 (лаг 1).

2. Для смертности от болезней системы кровообращения и общей пыли (лаг 1), NH_3 (лаг 1) и фенола (лаг 1).

3. Для смертности от болезней органов дыхания и NH_3 (лаг 1) и CO (лаг 2).

В других регионах России, как и на Урале, также были проведены эколого-эпидемиологические исследования по изучению связи между загрязнением окружающей среды (главным образом, атмосферного воздуха) и нарушениями здоровья населения. Однако наиболее часто изучались респираторная патология и состояние здоровья детского населения, как наиболее восприимчивого. Исследований, посвященных изучению связи неблагоприятной экологии и патологии сердечно-сосудистой системы, проведено мало.

Выводы

Применение методов экологической эпидемиологии необходимо с целью выяв-

ления связей между загрязнением окружающей среды и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Чем большее число эколого-эпидемиологических исследований будет проведено в регионах России, тем более точными будут результаты рисков, выявленных для отдельных территорий и России в целом.

Следует отметить, что относительный вклад экологических факторов риска в развитие сердечно-сосудистых заболеваний может быть различным в конкретных условиях разных стран и регионов, поэтому для разработки основных направлений профилактики заболеваний необходимо оценивать не только популяционные риски, но и значение индивидуальных факторов риска развития данной патологии.

Список литературы

1. Качнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2001. – 244 с.
2. Методология оценки риска загрязнения среды обитания для здоровья населения: методические рекомендации для Свердловской области. – Екатеринбург, 2009.
3. Оценка индивидуальных и экологически обусловленных факторов риска онкологической заболеваемости в условиях малых промышленных городов (пособие для врачей). – М., 2005. – 157 с.
4. Оценка и управление риском для здоровья населения: сборник информационно-методических документов. – Екатеринбург: Изд-во УрГУ, 2009. – 488 с.
5. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение: монография (научное издание). – Екатеринбург, 2003. – 277 с.

References

1. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V. *Otsenka riska kak instrument sotsialno-gigienicheskogo monitoring* [Risk assessment as a tool of social-hygienic monitoring]. Ekaterinburg, 2001, 244 p.
2. *Metodologiya otsenki riska zagryazneniya sredi obinaniya dlya zdorovya naseleniya (Metodicheskie rekomendatsii dlya Sverdlovskoi oblasti)*. Ekaterinburg, 2009.
3. *Otsenka individualnih i ekologicheskimi obuslovlennymi faktorov riska onkologicheskoi zaboлеваemosti v usloviyah malih promishlennih gorodov (posobie dlya vrachei)* [Individual assessment and environmentally related risk factors of oncological diseases in small industrial cities (for doctors)]. Moscow, 2005, 157 p.
4. *Otsenka i upravlenie riskom dlya zdorovya naseleniya: sbornik informatsionno-metodicheskikh dokumentov* [Assessment and management of risk to the health of the population: the collection of information and methodological documents]. Ekaterinburg, 2009, 488 p.
5. *Ekologicheskaya epidemiologiya: printsipi, metodi, primeneniye* [Environmental Epidemiology: principles, methods, application]. Ekaterinburg, 2003, 277 p.

Рецензенты:

Оранский И.Е., д.м.н., доцент, профессор, главный научный сотрудник ФБУН Екатеринбургский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих на промышленных предприятиях Роспотребнадзора, г. Екатеринбург;

Фрейдлина М.С., д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 611.96+611.9(571.51-201)

**ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ФОРМ ТАЗА И ФОРМ
КОРПУСА ТЕЛА ЖЕНЩИН (ПО МАТЕРИАЛАМ
ВСЕХСВЯТСКОГО НЕКРОПОЛЯ Г. КРАСНОЯРСКА)**

Стрелкович Н.Н., Хапилина Е.А., Рейс Т.М., Медведева Н.Н., Котиков А.Р.

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития России,
Красноярск, e-mail: stk99@yandex.ru*

Нами исследованы трубчатые кости и кости таза женского населения города Красноярск XVIII–XIX веков. На основании полученных данных рассчитаны тазо-плечевой указатель и пельвиометрический индекс для определения формы корпуса и таза. У женского населения преобладала мезопелическая форма таза. Форма корпуса тела чаще встречалась прямоугольная. Проведён анализ взаимосвязи форм таза и форм корпуса тела у женщин скелетной серии Всехсвятского некрополя. По результатам исследования у женщин с прямоугольной формой корпуса преобладала мезопелическая форма таза. Определив зависимость формы корпуса и формы таза, зная форму корпуса, можно предположить форму входа в полость малого таза. На основании полученных данных возможно проведение сравнительных исследований с материалами других некрополей г. Красноярск (XVII–XX вв).

Ключевые слова: остеометрия, пельвиометрия, таз

**THE RELATIONSHIP OF PELVIS FORM AND FEMALE BODY CORPUS
(ON THE POPULATION OF THE CITY OF KRASNOYARSK)**

Strelkovich N.N., Hapilina E.A., Reis T.M., Medvedeva N.N., Kotikov A.R.

*GBOU VPO «Krasnoyarsk State Medical University. prof. VF Vojno-Yasenetsky» Ministry of Russia,
Krasnoyarsk, e-mail: stk99@yandex.ru*

We examined tubular bones and female pelvis bone of the population of Krasnoyarsk of the XVIII–XIX centuries. On the base of these datum where determined pelviobranchial index and pelviometric index for determination of body corpus and pelvis. In the female population dominated mezopelicheskaya bowls. Hull shape of the body more common rectangular. The analysis of the relationship forms the pelvis and forms the body of the body in women skeletal series All Saints cemetery. According to a study in women with rectangular body dominated mezopelicheskaya bowls. The dependence of the shape of the hull and shape of the pelvis, knowing the shape of the body can assume the login form in the pelvic cavity. Based on these data it is possible to conduct comparative studies with material from other cemeteries in Krasnoyarsk (XVII–XX centuries).

Keywords: osteometriya, pelviometriya, pelvis

По мнению В.П. Алексеева, в антропологии изучение посткраниального скелета очень важно, так как морфологические особенности скелета содержат чрезвычайно существенную информацию о сторонах жизнедеятельности и условиях жизни человека. Изучение скелетных серий из захоронений прошлых эпох позволяет правильно оценить и понять общебиологические закономерности развития современного человека. Данные о строении костей осевого скелета и длинных трубчатых костей помогают воссоздать картину экологической дифференцировки человечества в различные исторические периоды [1].

Немаловажными являются анатомические особенности строения костного таза женщин, т.к. давно известно, что тазовый пояс, а в особенности крестец и копчик, филогенетически подвержены сильнейшим изменениям [3]. Именно эти особенности строения таза в значительной степени предопределяют течение и исход родов. Учитывая высокий уровень детской смертности в популяциях прошлых эпох, изучение кост-

ного таза представляет значительный интерес. Так, при исследовании скелетной серии Всехсвятского некрополя (XVIII–XIX века г. Красноярск) число скелетов детей до 1 года составляло 51,4%, т.е. пик детской смертности приходился на первый год жизни детей.

Целью нашего исследования является изучение взаимосвязи форм таза с формами корпуса тела женщин.

Материалы и методы исследования

Антропологический материал Всехсвятского некрополя г. Красноярск XVIII–XIX веков представлен 412 скелетами. Определение пола и возраста проводилось по стандартной, отработанной методике отдела палеоантропологии Красноярского государственного медицинского университета. Согласно разработанному бланку учитывались особенности строения костей таза, черепа, ключицы, лопатки, рисунок симфизальных поверхностей лобковых костей, размеры и массивность длинных трубчатых костей, сроки окостенения скелета и другие показатели. Изучено 69 женских скелетов различных возрастных групп, которые наиболее сохранны и пригодны для остеометрических измерений.

Для расчета основных показателей физического развития населения определялись размеры длинных трубчатых костей по остеометрической методике В.П. Алексеева (1966) в количестве 19 признаков [1]. Для остеометрических измерений применялись антропометрическая доска, толстотный и штангенциркуль, измерительная лента.

Реконструкция таких важных параметров физического развития, как диаметр плеч и диаметр таза, осуществлялась с использованием метода регрессионного анализа [4].

Для изучения формы корпуса был вычислен тазо-плечевой указатель, для расчета которого применялась формула: ширина таза×100/ширина плеч [5].

При значении указателя до 69,9 диагностируется трапециевидная форма корпуса, от 70,0 до 74,9 – средняя, от 75,0 и более – прямоугольная.

Программа остеометрических измерений таза включала 36 признаков на тазовых костях и 30 признаков на крестце. Методика измерений костей таза соответствовала общепринятой методике [1]. Измерялась ширина верхнего тазового отверстия (ШВТО), сагиттальный диаметр верхнего тазового отверстия (СДВТО, *conjugata anatomica*). На основе этих остеометрических показателей таза, для определения его формы был рассчитан индекс тазового кольца (ИТК) [3]. По значению ИТК костные тазы женского населения относятся к трём основным формам: мезопелической, долихопелической и платипелической (рис. 1, 2, 3). Данный индекс характеризует форму входа в полость малого таза. Долихопелическая форма по ИТК – это таз, сдавленный с боков, индекс от 100 и выше. Мезопелическая форма – это таз гармонично построенный, с индексом от 78 до 99,9; платипелическая форма – таз сдавленный спереди назад, индекс от 65 до 77,9.



Рис. 1. Мезопелическая форма женского таза (ИТК = 78–99,9): ШВТО – ширина верхнего тазового отверстия, СДВТО – сагиттальный диаметр верхнего тазового отверстия (*conjugata anatomica*). Вид спереди и сверху



Рис. 2. Долихопелическая форма женского таза (ИТК = 100 и выше): ШДВТО – ширина верхнего тазового отверстия, СДВТО – сагиттальный диаметр верхнего тазового отверстия (*conjugata anatomica*). Вид спереди и сверху

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам нашего исследования женские скелеты согласно возрастной классификации R. Martin (1928) распределились сле-

дующим образом: возрастной период *adultus* – 15 скелетов, возрастной период *maturus* – 36, возрастной период *senilis* – 18 [6].

Форма корпуса была определена у 43 женских скелетов. Для этого был использован тазо-плечевой указатель, кото-

рый не требует сложных вычислительных операций и позволяет дополнительно получить данные, характеризующие физический статус женщин. В нашем исследовании прямоугольная форма характерна для 65,1%

скелетов, средняя – для 20,9%, трапециевидная – для 14%. Для выявления зависимости формы полости малого таза от формы корпуса тела, мы рассчитали пельвиометрический индекс тазового кольца (ИТК).

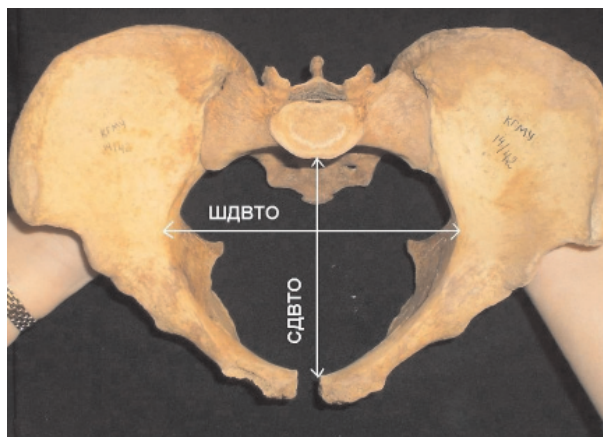


Рис. 3. Платипелическая форма женского таза (ИТК = 65-77,9): ШДВТО – ширина верхнего тазового отверстия, СДВТО – сагиттальный диаметр верхнего тазового отверстия (conjugata anatomica). Вид спереди и сверху

По результатам нашего исследования интервал значения ИТК составил $\leq 77,9\%$ и $\geq 100,1\%$. Из 69 женских скелетов только у 50 скелетов имелся костный таз. В связи с повреждениями на костях таза, нам представилось возможным определить форму таза по ИТК только у 32 скелетов из 50. По данному индексу у 18 (56%) женских скелетов определена мезопелическая форма таза (ИТК 78–99,9%), у 5 (16%) долихопелическая форма (ИТК $\geq 100,1\%$) и у 9 (28%) скелетов выявлена платипелическая форма таза (ИТК $\leq 77,9\%$).

Таким образом, по рассчитанному пельвиометрическому индексу ИТК у женского населения г. Красноярска XVIII–XIX веков ($n = 32$) преобладающей была мезопелическая форма таза (рис. 4), характеризующая таз, как гармонично построенный. Частота встречаемости форм таза по ИТК с учетом формы корпуса тела женщин представлена в таблице.

- Платипелическая форма таза
- Долихопелическая форма таза
- Мезопелическая форма таза

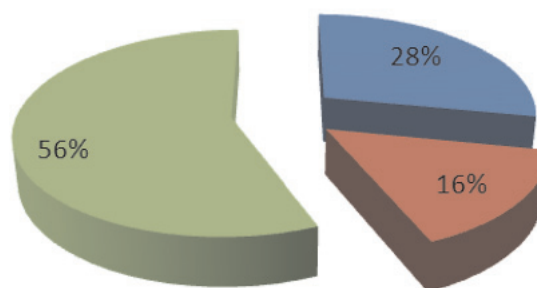


Рис. 4. Формы таза женщин XVIII–XIX веков по индексу тазового кольца (ИТК)

Частота встречаемости форм таза при различных формах корпуса у женщин г. Красноярска XVIII–XIX веков

Форма таза по индексу ИТК $n = 29$	Формы корпуса					
	прямоугольная $n = 19$		средняя $n = 6$		трапециевидная $n = 4$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мезопелическая	12	63,2	2	33,4	2	50
Долихопелическая	3	15,8	2	33,3	-	-
Платипелическая	4	21	2	33,3	2	50

Нам представилось изучить форму таза по индексу ИТК, в зависимости от формы корпуса тела, лишь у 29 женских скелетов. Среди женщин с прямоугольной формой корпуса мезопелическая форма таза по ИТК

встречалась у 12, долихопелическая – у 3, платипелическая – у 4 женщин, т.е. преобладала мезопелическая форма таза. У женщин, имеющих среднюю форму корпуса, в равной степени наблюдались все указан-

ные формы таза. У женщин с трапециевидной формой корпуса в равной степени встречались мезопелическая и платипелическая формы таза, отсутствовала долихопелическая форма. Чтобы проследить зависимость форм таза от форм корпуса тела, нами будет продолжено исследование посткраниального скелета других некрополей г. Красноярска. Определив на сегодняшний день зависимость формы корпуса и формы таза, зная форму корпуса, можно предположить форму входа в полость малого таза, не используя при этом рентгенпельвиометрию.

На основе изучения частоты встречаемости различных форм таза у женщин, с учётом формы их корпуса тела, можно сделать следующий вывод: у всех женщин XVIII–XIX веков г. Красноярска наиболее распространённой формой корпуса тела является прямоугольная форма, а среди форм таза по ИТК – мезопелическая форма.

Выводы

1. Среди женщин города Красноярска XVIII–XIX веков преобладали женщины возрастной группы *maturus* ($n = 36$).

2. Женщины XVIII–XIX веков имели следующие формы корпуса тела: прямоугольную – 65,1%, среднюю – 20,9%, трапециевидную – 14%.

3. У женщин с прямоугольной формой корпуса преобладала мезопелическая форма таза.

4. Изучив кости таза женщин прошлых веков, можно предположить, что полученные новые сведения о физическом статусе женщин города Красноярска, в зависимости от формы таза, могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Список литературы

1. Алексеев В.П. Остеометрия. Методика антропологических исследований. – М.: Наука, 1966. – 251 с.
2. Аристова Е.С., Елясин П.А., Машак А.Н. Процессы адаптации в органах скелета древних популяций Новоси-

бирской области (по материалам могильника Сопка-2) // Медицина и образование в Сибири № 6. 2011. [электронный ресурс]. – URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php. (дата обращения 04.03.2012).

3. Виноградов С.В. Половые и индивидуальные морфометрические характеристики таза взрослого человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 18 с.

4. Тихонов А.Г. Физический тип средневекового населения Евразии по данным остеологии: автореф. дис. ... канд. ист. наук. – М., 1997. – 35 с.

5. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 320 с.

6. Martin R. Lehrbuch der Anthropologie. *Kraniologia. Osteologia*. Jena: Fischer. 1928. – Bd.2. – P. 567–1182.

References

1. Alekseev V.P. Osteometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy. – M.: Nauka. 1966. 251 p.

2. Aristova E.S., Elyasin P.A., Mashak A.N. Protsessy adaptatsii v organakh skeletal drevnikh populyatsiy Novosibirskoy oblasti (po materialam mogilnika Sopka-2) // *Meditina i obrazovanie v Sibiri* no. 6. 2011. [elektronnyy resurs] URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php. (data obrascheniya 04.03.2012).

3. Vinogradov S.V. Polovye i individualnye morfometricheskie kharakteristiki taza vzroslogo cheloveka: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Spb., 2006. 18 p.

4. Tikhonov A.G. Fizicheskiy tip srednevekovogo naseleniya Evrazii po dannym osteologii: Avtoref. dis. kand. ist. nauk. M., 1997. 35 p.

5. Khrisanfova E.N., Perevozchikov I.V. Antropologiya. M.: izd-vo MGU, 1991. 320 p.

6. Martin R. Lehrbuch der Anthropologie. *Kraniologia. Osteologia*. Jena: Fischer. 1928. Bd.2. pp. 567–1182.

Рецензенты:

Фефелова В.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Красноярск;

Донкова Н.В., д.вет.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии и гистологии животных Института ветеринарной медицины и биотехнологии ГОУ ВПО КрасГАУ, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 575.174.015.3:599.9

АНАЛИЗ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Трифонова Е.А., ²Габидулина Т.В., ²Агаркова Т.А., ³Сереброва В.Н.,
³Бутко Ю.К., ⁴Ворожищева А.Ю., ³Юрьев С.Ю., ³Девятьярова Л.А.,
¹Минайчева Л.И., ¹Степанов В.А.

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, Томск;

²ФГБУ «НИИАГП» СО РАМН;

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

⁴МЛПУ «Городская клиническая больница №1», Новокузнецк

Значительные изменения в системе гемостаза во время беременности предопределили повышенный интерес к изучению генов данной системы. В настоящей работе проведен анализ роли молекулярно-генетических факторов наследственной тромбофилии в развитии гестоза различной степени тяжести и невынашивания беременности у 520 русских женщин из г. Томска. Установлена значимость аллельных вариантов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), мутации G1691A гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*) и полиморфизма – 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) в структуре наследственной предрасположенности к развитию гестоза и невынашиванию беременности у русских. Показаны особенности генетической компоненты подверженности в зависимости от различных клинических форм осложненного течения беременности.

Ключевые слова: гестоз, невынашивание беременности, генотип, наследственная тромбофилия

ANALYSIS OF THE ROLE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN DEVELOPING SEVERE GESTATION COURSE

¹Trifonova E.A., ²Gabidulina T.V., ²Agarkova T.A., ³Serebrova V.N., ³Butko Y.K.,
⁴Vorozhisheva A.Y., ³Yuriev S.Y., ³Devyatiarova L.A., ¹Minaycheva L.I., ¹Stepanov V.A.

¹Establishment of Russian Academy of Medical Science Research Institute of Medical Genetics, Tomsk;

²Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Tomsk;

³Siberian State Medical University, Tomsk;

⁴The Town Clinical Hospital № 1, Novokuznetsk

Considerable changing of hemostatic system during the pregnancy predetermined increasing interest to study genes of this system. Analysis of the role of the molecular-genetic factors of hereditary thrombophilia in developing different forms of gestosis in 520 russian women has performed. Significance of the allele variation C677T and A1298C methylentetra-hydrofolatreductase gene, mutation of V blood coagulation factor (FV) gene and polymorphism in the PA11 gene in the structure of predisposition to gestosis and noncarrying of pregnancy in russian women was established. Peculiarities of genetic liability component in accordance to different forms of severe gestation course were shown.

Keywords: gestosis, noncarrying of pregnancy, genotype, hereditary thrombophilia

Осложнения беременности, согласно докладу Исследовательской группы ВОЗ, являются одной из важнейших проблем здравоохранения и нередко непосредственной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Полученные к настоящему времени данные о молекулярных механизмах развития данной патологии позволяют рассматривать ее как многофакторное состояние, развитие которого определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов. Многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, показали, что в основе многих видов акушерской патологии лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии, связанных с аутоиммунными нарушениями, дефек-

тами ангиогенеза и инвазии трофобласта, гипергомоцистеинемией и наследственной патологией гемостаза [1, 9].

Среди заболеваний с выраженным генетическим компонентом, развивающихся в ходе беременности, важнейшее место занимают преэклампсия (гестоз), являющаяся одной из основных причин перинатальной смертности и развития полиорганной недостаточности в акушерстве, и невынашивание беременности, встречающееся, по данным ВОЗ, в 15–20% исходов всех беременностей. Для России проблема гестоза до сих пор актуальна, поскольку отмечается постоянный рост частоты данной патологии (11–16% беременных), занимающей 3-е место среди причин материнской смертности [5]. Частота самопроизвольных выки-

дышей в России составляет около 20% всех желанных беременностей, достигая показателя 40–50% в I триместре [3] и, несмотря на прогресс медико-биологических исследований, остается стабильной, в первую очередь, вследствие многофакторности данной проблемы. Таким образом, прогнозирование развития, ранняя диагностика и профилактика вышеуказанных осложнений гестации имеют важное медико-социальное значение.

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. По данным ряда авторов роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80% [6]. Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития осложнений беременности. Среди множества наследственных маркеров тромбофилии, открытых на сегодняшний день, важная роль в структуре ранних репродуктивных потерь и акушерских осложнений показана для мутаций в генах фактора 5 (*FV*, 1691G > A, rs6025) и протромбина (*FII*, 20210G > A, rs1799963), однонуклеотидного полиморфизма (SNP) –455G > A (rs1800790) гена фибриногена (*FGB*), маркера 1565T > C (rs5918) гена гликопротеина 3а (*GP3A*), аллельного варианта –675 5G > 4G (rs1799899) гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*) и полиморфизма C677T (rs1801133) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Однако необходимо отметить, что результаты исследований, посвященных этой проблеме, зачастую противоречивы, что, возможно, обусловлено этнической неоднородностью и/или клинической гетерогенностью обследуемых групп больных, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы, а также этнической специфичностью наследственной предрасположенности к заболеванию. В связи с этим, выявление особенности структуры наследственной предрасположенности в зависимости от различных клинических форм осложненного течения беременности представляет собой научный и практический интерес.

Материалы и методы исследования

В рамках данной работы обследованы 360 русских женщин с осложненным течением беременности (157 пациенток с гестозом и 203 женщины с невынашиванием беременности). Группа пациенток с гестозом была неоднородной как по степени тяжести

гестоза, так и по наличию ранее предшествовавших и сопутствующих фоновых заболеваний. Диагноз гестоза был установлен на основании ведущих клинических симптомов различной степени выраженности – наличие протеинурии, отеков, гипертензии (повышение систолического давления от 135 мм рт. ст. и выше, диастолического давления от 85 мм рт. ст. и выше). Степень тяжести гестоза оценивалась по балльной системе по классификации Г.М. Савельевой (до 7 баллов – легкая степень тяжести; 8–11 баллов – средняя; 12 баллов и более – тяжелая). Более половины пациенток (64% – 130 человек) из группы с невынашиванием беременности имели в анамнезе от 2 и до 5 случаев потери беременности в I и/или во II триместрах и были выделены в подгруппу с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), 73 женщины с одним случаем потери беременности в анамнезе составили подгруппу с самопроизвольными абортами (СА). Контрольную группу (150 человек) составили недавно родившие женщины с физиологически протекавшей беременностью. Критериями отбора беременных женщин в данную группу являлось отсутствие в анамнезе тромбозов, хронических и инфекционных заболеваний, акушерских патологий. Все обследованные группы беременных были сопоставимы по возрасту, паритету родов и акушерскому анамнезу. Образцы крови обследуемых были собраны на базе Родильного дома № 4 и Центра перинатального здоровья, г. Томск.

У обследованных индивидуумов была выделена ДНК, проамплифицированы интересующие полиморфные локусы (методом ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз. Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3%-м агарозном геле, окрашивая бромистым этидием. Условия генотипирования описаны ранее [10]. Были изучены частоты следующих маркеров наследственной тромбофилии (табл. 1): аллельные варианты C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), маркер G20210A гена протромбина (*FII*), полиморфизм G1691A гена пятого фактора свертывающей системы крови (*FV*), аллельный вариант –675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 7.0». Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При проведении попарного сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. В исследуемых группах для SNPs вычисляли отношение шансов (OR) и доверительные интервалы (CI) для отношения шансов (95% CI). Соответствие распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми при достижении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По всем исследованным локусам частоты аллелей и генотипов находились в диапазоне мировых (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика исследованных полиморфизмов генов-кандидатов

Ген и его локализация на хромосоме	SNPs	Локализация в гене (по данным базы NSBI)	dbSNP allele	Предковый аллель	Тип мутации
MTHFR 1p36.3	C677T rs1801133	5 экзон	C/T	C	Несинонимичная замена (222 Val/Ala)
	A1298C rs1801131	8 экзон	A/C	A	Несинонимичная замена (429 Ala/Glu)
FV(Leiden) 1q23	G1691A rs6025	10 экзон	G/A	G	Несинонимичная замена (506 Arg/Glu)
PAI-1 7q21.3-q22	4G/5G rs1799889	3'-UTR	4G/5G	5G	Del/Ins в 675 п.о.
FII 11p11.2	G20210A rs1799963	3'-UTR	G/A	G	

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов в исследованных группах

Исследуемые полиморфизмы, гены	Генотипы и аллели	Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов, %			Уровень значимости (p^*)	Уровень значимости (p^{**})
		Контрольная группа, $N = 160$	Гестоз, $N = 157$	НБ, $N = 226$		
4G/5G PAI-I	4G/4G	29	48	40	0.004	0.12
	4G/5G	47	36	40		
	5G/5G	24	16	20		
	4G	53	66	60		
	p^{***}	0.61	0.08	0.10		
C677T MTHFR	CC	62	49	51	0.001	0.03
	CT	35	37	40		
	TT	3	14	9		
	T	20	32	29		
	p^{***}	0.51	0.18	0.95		
A1298C MTHFR	AA	48	47	48	0.03	0.09
	AC	42	32	42		
	CC	10	21	10		
	C	31	37	31		
	p^{***}	0.82	0.01	0.82		
G1691A FVL	AA	0	0	0	0.25	0.29
	AG	3	5	5		
	GG	97	95	95		
	A	1	3	2		
	p^{***}	0.99	0.99	0.99		
G20210A FII	AA	0	0	0	0.87	0.66
	AG	2	1	4		
	GG	98	99	96		
	A	1	1	2		
	p^{***}	0.99	0.99	0.99		

Примечание: N – количество индивидов в группе. p – уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов между контрольной группой и группой больных гестозом (p^*) или невынашиванием беременности (p^{**}) критерием χ^2 с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера. p^{***} – уровень значимости получен при анализе на соответствие распределению Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Распределение частот генотипов во всех выборках соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, за исключением группы пациенток с гестозом, в которой были обнаружены отклонения от данного распределения для маркера A1298C гена *MTHFR*. По всей видимости, это связано с тем, что группу больных нельзя рассматривать как случайные популяционные выборки, фактически в них включены индивиды, изначально предрасположенные к развитию гестационных осложнений. Другой возможной причиной отклонения от равновесия Харди-Вайнберга в данном случае является селективная значимость этого SNP или его сцепление с другим функционально значимым полиморфизмом гена *MTHFR*.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов было выявлено статистически значимое повышение частоты генотипа 677TT гена *MTHFR* в группе женщин с гестозом (14%) по сравнению с контрольной группой – 3% (OR = 5,13; CI:1,87–14,07). Частота аллеля 677T гена *MTHFR* также превалировала у беременных с гестозом по сравнению контрольной группой (OR = 1,87; CI:1,29–2,71). Второй изученный маркер гена *MTHFR* – A1298C также показал статистически значимую ассоциацию с гестозом (при сравнении частот генотипов $\chi^2 = 7,14, p = 0,03$): генотип 1298CC в группе больных гестозом встречался в 2 раза чаще (21%), чем в контрольной группе (10%). Кроме того, в настоящем исследовании была показана ассоциация полиморфного варианта –675 4G/5G гена *PAI-1* с развитием гестоза. В группе пациенток с гестозом генотип 4G/4G и ал-

лель 4G встречался статистически значимо чаще, чем в выборке женщин с физиологическим течением беременности (для генотипа 4G/4G OR = 2,21, CI 1,37–3,55; для аллеля 4G OR = 1,71, CI 1,23–2,38).

В настоящем исследовании также были выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов между подгруппами больных гестозом с различной степенью тяжести и контрольной выборкой (табл. 3). Несмотря на то, что полиморфизм C677T гена *MTHFR* ассоциирован с обеими клиническими формами гестоза (для генотипа TT OR = 6,84, CI 2,30–20,03 – для гестоза легкой степени тяжести и OR = 6,56, CI 2,24–19,20 – для подгруппы со среднетяжелым и тяжелым гестозом), второй изученный маркер этого гена – A1298C показал ассоциацию только с развитием тяжелого и среднетяжелого гестоза (для генотипа CC OR = 2,92, CI 1,36–6,27). С данной клинической формой гестоза также ассоциированы аллели 4G гена *PAI-1* (OR = 0,51, CI 1,03–2,24) и 1691A гена *FV* (OR = 3,16, CI 0,91–10,94). Наряду с этим, распределение частот генотипов и аллелей по локусу 1691A гена *FV* статистически значимо не отличалось между подгруппой с легкой формой гестоза и контрольной выборкой. Необходимо также отметить, что более высокая частота аллеля 4G (OR = 1,98, CI 1,29–3,05) и генотипа 4G/4G (OR = 2,71, CI 1,50–4,90) гена *PAI-1* отмечалась в подгруппе женщин с легкой формой гестоза по сравнению с этими показателями в подгруппе с тяжелым и среднетяжелым гестозом и в контрольной выборке (табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов в подгруппах с гестозом различной степени тяжести

Исследуемые полиморфизмы, гены	Генотипы и аллели	Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов, %			Уровень значимости (p^*)	Уровень значимости (p^{**})
		Контрольная группа, N = 160	Гестоз легкой степени тяжести, N = 66	Тяжелый и среднетяжелый гестоз, N = 91		
1	2	3	4	5	6	7
4G/5G PAI-I	4G/4G	29	53	43	0,003	0,11
	4G/5G	47	32	39		
	5G/5G	24	15	18		
C677T MTHFR	4G	53	69	63	0,002	0,04
	CC	62	47	43		
	CT	35	35	39		
	TT	3	18	18		
	T	20	36	37	0,0007	0,0001

Окончание табл. 3

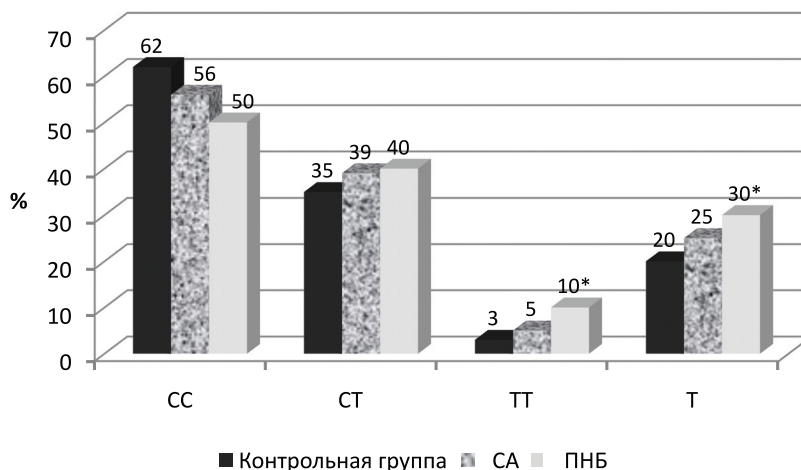
1	2	3	4	5	6	7
A1298C MTHFR	AA	48	54	41	0,13	0,02
	AC	42	29	35		
	CC	10	16	24		
G1691A <i>FVL</i>	C	31	31	42	0,97	0,02
	AA	0	0	0	0,90	0,09
	AG	3	1	8		
G20210A <i>FII</i>	GG	97	99	92		
	A	1	1	4	0,65	0,04
	AA	0	0	0	0,35	0,99
	AG	2	0	2		
	GG	98	100	98		
	A	1	0	1	0,15	0,94

Примечание: *N* – количество индивидов в группе. *p* – уровень значимости, полученный при сравнении частот аллелей или генотипов между контрольной группой и группой больных гестозом легкой степени (*p**) или выборкой пациенток со среднетяжелым и тяжелым гестозом (*p***) критерием χ^2 с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера. *p**** – уровень значимости получен при анализе на соответствие распределению Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (*p* < 0,05).

Из всех изученных полиморфных вариантов ассоциация с невынашиванием беременности была установлена только для маркера С677Т гена *MTHFR*: в группе больных отмечалось статистически значимое повышение частоты генотипа ТТ (OR = 2,86; CI:1,04 – 7,87) и аллеля Т (OR = 1,57; CI:1,11-2,22) по сравнению с этими показателями у женщин с физиологической беременностью (см. табл. 2). При срав-

нительном анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам G1691A гена *FV* и G20210A гена *FII* статистически значимых отличий между исследованными группами не найдено.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей при различных клинических формах НБ выявил статистически значимую ассоциацию полиморфизма С677Т гена *MTHFR* только с ПНБ (рисунок).



Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта С677Т гена *MTHFR* у пациенток с различными клиническими формами НБ и в контрольной группе.

Примечание: * обозначены статистически значимые отличия

Таким образом, в настоящей работе показана существенная роль факторов наследственной тромбофилии в развитии акушерской патологии. Согласно полученным данным, гестоз и НБ статистически значимо

ассоциированы с полиморфизмом С677Т гена *MTHFR*, который представляет интерес в связи с патологическими состояниями, ведущими к накоплению гомоцистеина в организме и повреждению эндотелия со-

судов. В конце XX века Bailey L. и Gregory J. продемонстрировали *in vitro* снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы у гомозигот по аллелю 677Т до 30%, а у гетерозигот – до 65% от обычного уровня, которое обусловлено заменой аминокислотного остатка аланина на валин в области связывания данного фермента с ко-фактором FAD (флаavin-аденин-динуклеотид). Кроме того, было показано, что наличие ТТ-генотипа ведет к повышению уровня ГЦ примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами [8]. Другим аллельным вариантом гена *MTHFR*, ассоциированным по результатам данной работы с развитием тяжелой формы гестоза, является точечная мутация А1298С, приводящая к замене остатка глутамина на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением энзиматической активности. У лиц, гомозиготных по мутации А1298С, отмечается снижение каталитической активности метилентетрагидро-фолатредуктазы примерно до 60% от нормы [12].

Ряд исследований показал, что носительство аллелей 677Т и 1298С предрасполагает к развитию умеренной ГЦ и повышению риска развития многих распространенных заболеваний, особенно на фоне снижения фолатного статуса. Результаты современных работ по выявлению ассоциации полиморфизмов С677Т и А1298С гена *MTHFR* с нарушением физиологического течения беременности достаточно противоречивы. Обнаружено, что гомозиготная форма 677ТТ в четыре раза чаще встречается в группе женщин с гестозом, чем в контроле. Имеется выраженная тенденция к прямой зависимости частоты встречаемости аллеля 677Т от тяжести гестоза. Также продемонстрировано, что у женщин с генотипом 677ТТ гена *MTHFR* статистически значимо повышен риск развития гестоза тяжелой степени при последующих беременностях [4]. Тем не менее, исследования, проведенные в шотландской, чешской, бразильской и чилийской популяциях, не выявили ассоциации аллеля Т с преэклампсией (ПЭ). Недавняя работа австралийских ученых также не подтвердила значения наследственной тромбофилии в патогенезе данной патологии [7].

Многие авторы рассматривают полиморфные варианты гена *MTHFR* как независимый фактор риска невынашивания беременности (НБ). Согласно данным Макацария А.Д. и Бицадзе В.О., гомозиготная форма 677ТТ гена *MTHFR* и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей бе-

ременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода, ГЦ определялась в 22% случаев [6]. Недавние исследования в корейской и казахской популяциях подтвердили, что носительство аллелей 677Т и 1298С является значимым фактором риска привычного невынашивания беременности (ПНБ). Аналогичные результаты были получены для жительниц штата Иллинойс. Доказательства роли полиморфизмов гена *MTHFR* в наследственной компоненте НБ также были показаны для иранской, немецкой и мексиканской популяций. Так, в работе, проведенной в Национальном институте здравоохранения Мексики, было обнаружено пятикратное повышение риска спонтанной потери плода при наличии материнского генотипа 677ТТ или 1298АС. Мета-анализ 10 исследований случай-контроль идентифицировал значимую взаимосвязь ГЦ и генотипа 677ТТ с ПНБ до 16 недель (OR 1.67; 95% CI 1,21–2,31). В болгарской популяции также выявлена ассоциация аллеля 677Т гена *MTHFR* с ПНБ в первом триместре. Австрийскими учеными, обследовавшими в общей сложности 1675 пациенток с различными осложнениями гестации (преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды), продемонстрирована роль полиморфизма С677Т как генетического маркера только невынашивания беременности. Тем не менее, результаты работы, проведенной в Центре планирования семьи и репродукции г. Москвы, не подтвердили данную ассоциацию, однако в этом исследовании было продемонстрировано влияние маркера С677Т на развитие тромботического процесса. Не было получено статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипов полиморфизма С677Т в группе пациенток с НБ и контрольной выборке также и в популяции Колумбии [3, 7].

Важным звеном каскада антикоагуляционных реакций является ограничение тромбообразования активированным протеином С. Активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания V и VIII. Одной из значимых причин тромбофилии является резистентность к действию протеина С, обусловленная мутацией Лейдена (G1691A), которая ассоциирована, по данным ряда авторов, с такими репродуктивными нарушениями, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, привычное невынашивание беременности и др. [17]. Например, в исследовании американских ученых частота

мутации Лейден у больных тяжелым гестозом была значительно выше (26,5%), чем в контрольной группе (6%; $p < 0,001$) [15]. Аналогичная тенденция отмечена и в итальянской популяции, где частота носительства аллеля 1691A была также выше среди больных гестозом (10,4%), чем в группе женщин с физиологической беременностью (2,3%; $p = 0,01$) [13]. Работы отечественных авторов также подтверждают вышеописанные результаты, проведенные в различных популяциях мира. В частности, по данным Зайнулиной (2005), у 25% женщин с тяжелым гестозом наблюдается мутация *FV*, тогда как при легкой форме гестоза вариант 1691AG присутствует в 3% случаев, а при физиологической беременности – полностью отсутствует [4]. Результаты мета-анализа исследований случай-контроль также подтверждают ассоциацию мутации Лейден с тяжелой преэклампсией (OR = 2,24 CI: 1,28–3,94) [16]. С другой стороны, ряд крупных исследований и мета-анализов продемонстрировал, что носители мутации Лейден не подвержены повышенному риску акушерской патологии [14]. Необходимо отметить, что результаты нашего исследования свидетельствуют о возможной роли мутации Лейден в развитии именно тяжелой формы гестоза.

В настоящей работе также была показана ассоциация с гестозом полиморфизма –675 4G/5G, расположенного в промоторной области гена *PAI-1*, продукт которого является одним из важнейших факторов плазменного звена гемостаза. Аналогичные данные были получены также в исследованиях японских, немецких и отечественных авторов, а также результатах мета-анализа. Кроме того, показано, что у беременных с генотипом 4G/4G отмечается тенденция к более раннему появлению артериального давления и к его более высоким показателям, особенно в родах [2]. Известно, что протеин PAI-1 регулирует тканевый/урокиназный активаторы плазминогена. Носительство аллеля 4G приводит к повышенной экспрессии гена и увеличенному уровню PAI-1 в крови, снижению активности тромболитической системы, возрастанию риска тромбообразования и является фактором риска развития инфаркта миокарда и тромбоза.

Необходимо отметить, что данные по поводу ассоциации факторов наследственной тромбофилии с осложненным течением беременности достаточно неоднозначны. Эти противоречия могут являться следствием популяционной специфичности или гетерогенности анализа (некорректный выбор обследуемых и контрольной группы, малый

объем выборки), ген-генными и/или ген-средовыми взаимодействиями. Так, в исследовании DalmázC. и соавт. показано отсутствие ассоциации отдельных факторов наследственной тромбофилии с преэклампсией, но было идентифицировано совместное влияние на развитие данной патологии полиморфизмов генов *MTHFR*, *FII*, *FV* и *PAI-1* [10]. Роль комбинации генетически обусловленных факторов тромбофилии в генезе осложненного течения беременности была также продемонстрирована в работе Vefring и соавт. при сочетании гомозиготных вариантов 677TT гена *MTHFR* и 1691AA гена *FV* наблюдалось пятикратное повышение риска ПЭ, в то время как носительство генотипа 677TT увеличивало риск данной патологии только в два раза [18].

Таким образом, в настоящей работе выявлены особенности генетической архитектуры отдельных клинических форм осложненного течения беременности по генам, вовлеченным в развитие тромбофилии. Результаты проведенного исследования позволяют с большой долей вероятности предположить, что аллельные варианты 677T и 1298C гена *MTHFR*, мутация Лейден и 4G/5G-полиморфизм гена *PAI-1* вносят значительный вклад в развитие гестоза и невынашивания беременности в популяции русских и могут быть учтены при разработке патогенетически обоснованных мер профилактики гестационных осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» (Соглашения № 8118 и № 8042).

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. – СПб.: Н-Л, 2009. – 66 с.
3. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журн. акуш. и жен. бол. – 2007. – Т. LVI. – № 1. – С. 81–95.
4. Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, М.Л. Мозговая и др.; под ред. Э.К. Айламазяна, Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. – 46 с.
5. Картик П. Патогенез поздних гестозов беременных // Международный медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 62–66.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
7. Гомоцистеин, полиморфизмы гена *MTHFR* и осложнения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова, Н.А. Габитова, В.А. Степанов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 8–15.
8. Bailey L., Gregory J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement // J. Nutr. – 1999. – № 129. – P. 919–922.

9. Cummings A.M., Kavlock R.J. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2004. – V. 34(6). – P. 461-485.
10. Dalmáz C.A., Santos K.G., Botton M.R. et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population // *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* – 2006. – № 37. – P. 107-110
11. Dawson S.J., Wiman B., Hamsten A. et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – № 15. – P. 1039-1045.
12. Friedman G., Goldschmidt N., Friedlander Y. et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations // *J. Nutr.* – 1999. – № 129. – P. 1656-1661.
13. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 1052-1054.
14. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. e1-8.
15. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, № 6. P. 735-748.
16. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 182-192.
17. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* – 2006. – Vol. 99. – P. 289-298.
18. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* – 2004. – Vol. 15(3). – P. 317-322.
7. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Gabitova N.A., Stepanov V.A. Gomocistein, polimorfizmy gena MTHFR ioslozhnienijaberemennosti // *Akusherstvoiginekologija.* 2011. no. 2. pp. 8-15.
8. Bailey L., Gregory J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement // *J. Nutr.* 1999. no. 129. pp. 919-922.
9. Cummings A.M., Kavlock R.J. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development // *Crit. Rev. Toxicol.* 2004. Vol. 34(6). pp. 461-485.
10. Dalmáz C.A., Santos K.G., Botton M.R. et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population // *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2006. no. 37. pp. 107-110
11. Dawson S.J., Wiman B., Hamsten A. et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI 1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. no. 15. pp. 1039-1045.
12. Friedman G., Goldschmidt N., Friedlander Y. et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations // *J. Nutr.* 1999. no. 129. pp. 1656-1661.
13. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 77, no. 6. pp. 1052-1054.
14. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K. et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. e1-8.
15. Kupferminc M. Thrombophilia and pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11, no. 6. pp. 735-748.
16. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // *J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105, no. 1. pp. 182-192.
17. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* 2006. Vol. 99. pp. 289-298.
18. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* 2004. Vol. 15(3). pp. 317-322.

References

1. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorijaipraktika. M.: MED press-inform, 2008. 272 p.
2. Baranov V.S., Ajlamazjan Je.K. Opredelenie nasledstvenno predispozicij k nekotorym chastym zabolovanijam pri beremennosti. SPb.: N-L, 2009. 66 p.
3. Bespalova O.N. Genetika nevnashivaniya beremennosti // *Zhurn. akush. izhen. bol.* 2007. T. LVI. no. 1. pp. 81-95.
4. Zajnulina M.S., Kornjushina E.A., Mozgovaja M.L. i dr., 2005. Trombofilija v akusherskojpraktike: uchebno-metodicheskoe posobie / pod red. Je. K. Ajlamazjana, N.N. Petriweva. SPb.: Izdatel'stvo N-L. 46 p.
5. Kartik P. Patognenez pozdних gestozov beremennyh // *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal.* 2010. no. 1. pp. 62-66.
6. Makacarija A.D., Bicadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaia terapija v akusherskojpraktike. M.: Triada-H, 2003. 904 p.
7. Nurk E., Tell G.S., Refsum H. et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland-Homocysteine Study // *QJM.* 2006. Vol. 99. pp. 289-298.
8. Vefring H., Lie R.T., Degard R. et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia // *Epidemiology.* 2004. Vol. 15(3). pp. 317-322.

Рецензенты:

Назаренко Л.П., д.м.н, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИМГ» СО РАМН по лечебной работе, г. Томск;

Махмутходжаев А.Ш., д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС СибГМУ, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 08.10.2012.

УДК 616.24-092

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ АЭРОЗОЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА, ДИСПЕРГИРОВАННОГО В ГИДРОФОБНОЙ И ВОДНОЙ ФАЗЕ

Фролов Д.М., Алексеенко А.Ю., Новочадов В.В.

ФГАОУ ВПО «Волгоградский государственный университет», Волгоград, e-mail: biobio@volsu.ru

В опытах на 29 белых крысах проведено исследование морфологии легких после ингаляции малых доз бактериального липополисахарида, диспергированного в различных фазах – водной и липофильной каждые 48 часов в течение 7 и 14 суток. Используются классические гистологические и количественные морфологические методики. Изменения в легких соответствовали картине субхронического токсического бронхоальвеолита с частичной деструкцией бронхиального эпителия и альвеолоцитов, макрофагальными реакциями и умеренно выраженной бронхиальной экссудацией. Цитотоксические изменения в бронхах и альвеолах были более выражены при использовании в качестве диспергента липидов, реакции макрофагов и экссудация – при ингаляции липополисахарида, диспергированного в водной фазе.

Ключевые слова: липополисахарид, ингаляционное поступление, легкие, морфология

STRUCTURAL CHANGES IN THE LUNG BY AEROSOLIC LIPOPOLYSACCHARIDE, DISPERSED IN THE HYDROPHOBIC AND THE HYDROPHILIC PHASE

Frolov D.M., Alekseenko A.Y., Novochadov V.V.

Volgograd State University, Volgograd, Russia e-mail: biobio@volsu.ru

We have carried out the modeling of toxic lung injury by repeated low-dose lipopolysaccharide (LPS) inhalation due to 7 and 14 days. To show differences between action of LPS suspended in aqueous or lipid phases, two groups (12 rats in each) have used, compared to control (5 rats). The classic histology data, and the estimation of surface epithelial density in bronchial wall and alveoli (1/мм²), bronchial exudate volume and air volume (%), volume density of bronchial and alveolar macrophages (1/мм³) show the development have evidenced the development of subchronic toxic bronchoalveolitis. It realized in partial damage and desquamation of epithelium, macrophage activation, and the moderate exudation. The inhalation of lipid-immersed LPS induced more severe cytotoxic reaction; however the water-immersed LPS has been more effective to induce the macrophage activation and exudation in bronchi.

Keywords: lipopolysaccharide, inhalation, lungs, morphology

За последние десятилетия в биологии и медицине сформировано представление о роли продуктов бактериального происхождения, прежде всего липополисахарида (ЛПС), в патогенезе множества инфекционных и неинфекционных болезней. Достоверно известно, что именно с эффектами аэрогенного ЛПС связана высокая распространенность хронических неспецифических болезней легких и фиброзирующих альвеолитов. В последнее время все чаще в литературе можно встретить информацию о высоком риске развития легочной патологии у людей, имеющих профессиональный контакт с аэрогенной формой бактериального эндотоксина – работников мясокомбинатов, парниковых хозяйств и ряда подобных предприятий [9].

В норме ЛПС, образующийся естественным путем в кишечнике, проникает в лимфу и кровь, где встречается с хорошо сбалансированной системой антиэндотоксиновой защиты [6]. При избыточном поступлении ЛПС функциональный резерв защитных механизмов снижается, его высокие концентрации запускают цитокиновый каскад, лежащий в основе развития сепсиса. В лите-

ратуре хорошо описаны биологические эффекты эндотоксемии при неингаляционном введении ЛПС лабораторным животным [1, 3, 7]; сформулированы три основных механизма развития органопатологии при действии ЛПС (цитотоксичность, сосудисто-макрофагальная реакция, фиброгенез) и их маркерные показатели при морфологическом исследовании [5]. Иным образом реагирует организм на ингаляционное проникновение ЛПС [10, 11]. Представления о системных эффектах хронической ингаляции малых доз бактериальных ЛПС в настоящее время только начинают формироваться.

Сложный химический состав ЛПС (гидрофильные O-специфические полисахаридные цепи и олигосахарид кора в сочетании с гидрофобным липидом А) определяет его амфифильные свойства [12]. В различных растворителях или диспергентах эти свойства могут предопределять особенности токсикокинетики ЛПС и его итоговое воздействие на клеточные и тканевые структуры. Данный вопрос изучен до настоящего времени недостаточно.

Цель настоящей работы – выявить биологический эффект на органы лабора-

торных животных аэрогенного мелкодиспергированного бактериального ЛПС, растворенного в гидрофобной (липофильной) и водно-соляном носителе.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводили на 29 нелинейных белых крысах породы Вистар массой от 220 до 240 г, полученных из нелинейных стоков Волгоградского научно-исследовательского противочумного института. При проведении работы руководствовались этическими нормами, изложенным в «Международном кодексе медицинской этики» (1994), Хельсинской декларации (2000) и Директивах Европейского сообщества 86/609ЕЕС. Животные содержались в открытой системе, клетки Т-4, стандартная подстилка, при температуре 25–26°C, влажность не контролировалась. Освещение было естественным, со свободным доступом к еде и воде. Животных разделили на три группы. В первой группе животные получали каждые 48 ч аэрозоль ЛПС *Escherichia coli* 01 28: B12 (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), диспергированного в 0,9% NaCl (водная дисперсия). Поступление токсина обеспечивали при помощи компрессорного ингалятора CN-231 (Россия) со средним размером частиц 4 мкм, в специальной герметичной камере объемом 100 литров. Условия опыта были подобраны так, что за время нахождения в камере каждое животное инспирировало ЛПС в дозе порядка 200 мкг/кг массы. Во второй группе проводили аналогичные ингаляции с той же частотой, но использовали ЛПС, диспергированный в гидрофобной липидной фазе. По шесть животных первой и второй групп выводили из опыта на 7-е и 14-е сутки передозировкой нембутала (100 мг/кг массы). Контрольную группу составили 5 крыс, находящихся в обычных условиях вивария без каких-либо воздействий.

Фрагменты ткани легких размером 0,5×0,5 см фиксировали в нейтральном 10% формалине, обезжировали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином [2]. Исследование, видеодокументирование микропрепаратов и морфо-

метрия были проведены в соответствии с принципами системного количественного анализа, для этого использовали аппаратно-компьютерный комплекс «Видеотест-Морфо» 3.0 (Россия). Рассчитывали поверхностные плотности эпителиоцитов бронхов и альвеолоцитов (1/мм²), объемные доли бронхиального экссудата и воздуха альвеол (мкм³/мкм³), численную плотность бронхиальных и альвеолярных макрофагов (1/мм³).

Математическую обработку данных проводили из общей матрицы данных Excel с привлечением возможности программ Image Tool и Statistica. Определяли показатели средней, её среднеквадратичного отклонения, моды. При оценке достоверности отличий выборки руководствовались закономерностями, принятыми для медико-биологических исследований [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Микроскопическое исследование легочной ткани выявило признаки хронического воспаления. В просвете бронхов были видны слущенные эпителиальные клетки, небольшое количество слизистого экссудата и увеличение количества бронхиальных макрофагов. Часть альвеол была эмфизематозно расширена до разрывов со слиянием соседних альвеол, часть – с уменьшенным просветом за счет увеличения объема межальвеолярных перегородок. При этом ткань перегородок была отечна, полнокровна, вблизи поверхности выявляли скопления альвеолярных макрофагов. Просвет альвеол был чист. Количественные показатели легочного повреждения при ингаляционном поступлении ЛПС, растворенного в водной и гидрофильной фазе, отображены в таблице. Достоверных признаков новообразования соединительной ткани в легких, с учетом продолжительности эксперимента, ни в одном случае не наблюдали.

Показатели морфометрии легочной ткани при ингаляционном поступлении ЛПС, растворенного в водной и гидрофобной фазе (M ± m)

Показатель	Дисперсия ЛПС	Сроки эксперимента		
		Контроль	7 суток	14 суток
Поверхностная плотность эпителиоцитов бронхов, (1/мм ²)	Водная	9864 ± 429	9727 ± 902	6127 ± 730*
	Липидная		4980 ± 593*#	2927 ± 663 *#
Объемная доля бронхиального экссудата, (мкм ³ /мкм ³)	Водная	0,60 ± 0,08	2,64 ± 0,18*	2,49 ± 0,15*
	Липидная		0,55 ± 0,03#	0,72 ± 0,03#
Численная плотность бронхиальных макрофагов, (1/мм ³)	Водная	474 ± 19,3	769 ± 38,0*	1352 ± 59,1 *
	Липидная		598 ± 27,8*#	940 ± 49,5*#
Объемная доля воздуха альвеол, %	Водная	60,2 ± 2,6	55,1 ± 2,1	41,7 ± 2,6*
	Липидная		47,8 ± 1,7*#	39,2 ± 2,8*#
Поверхностная плотность альвеолоцитов, (1/мм ²)	Водная	8432 ± 313	8137 ± 1308	5281 ± 346*
	Липидная		5741 ± 1433#	4275 ± 169*#
Численная плотность альвеолярных макрофагов, (1/мм ³)	Водная	163 ± 9,3	366 ± 15,8*	614 ± 26,1*
	Липидная		211 ± 12,4*#	471 ± 23,5*#

Примечания:

* – достоверные различия с величиной показателя в контрольной группе (P < 0,05);

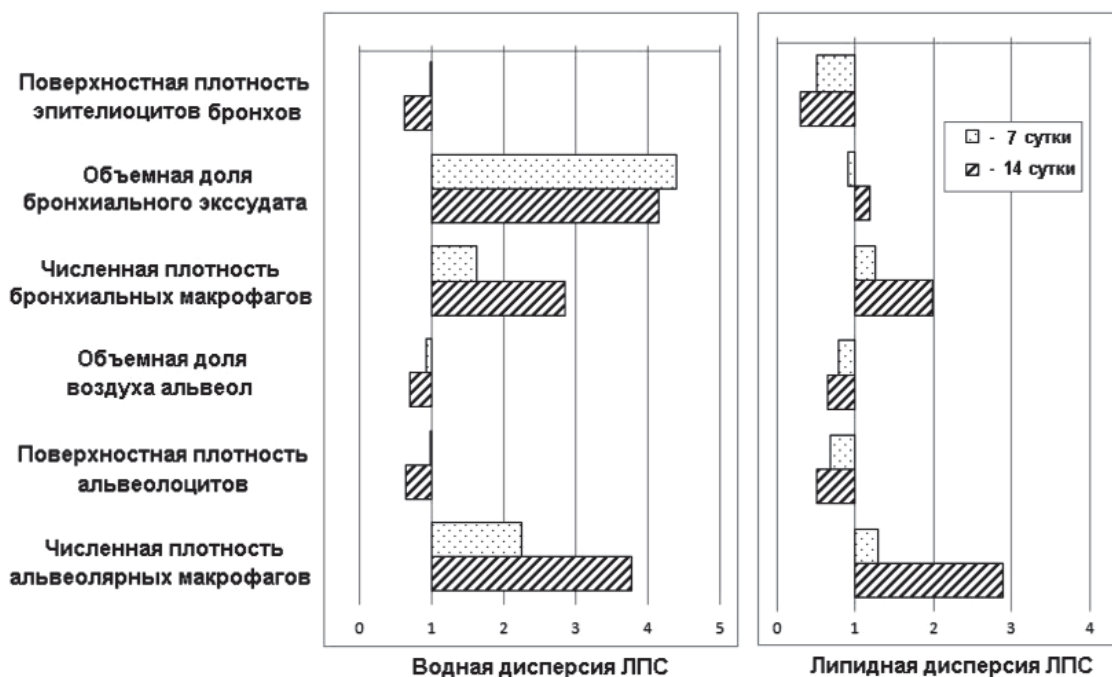
– различия в зависимости от дисперсии ЛПС.

Поверхностная плотность эпителиоцитов бронхов на 7-е сутки ингаляции ЛПС в водной дисперсии практически не изменялась, а к 14-м суткам была уменьшена в 1,61 раза ($P < 0,01$). При ингаляции ЛПС, диспергированного в липидной фазе, снижение величины показателя было значительнее, фиксировалось к 7-м суткам опыта, а к 14-м суткам было ниже аналогичного у интактных животных в 3,37 раза ($P < 0,001$). ОД бронхиального экссудата при ингаляции ЛПС, диспергированного в водной фазе, было увеличено на 7-е сутки опыта в 4,4 раза, на 14-е сутки – в 4,15 раза (оба $P < 0,001$). В противовес этому, при интоксикации ЛПС в липидной фазе достоверных изменений ОД бронхиального экссудата не обнаруживали. Ингаляции ЛПС в водной фазе сопровождалась увеличением численной плотности бронхиальных макрофагов в 2,85 раза к 14-м суткам ($P < 0,001$), ингаляция ЛПС в липидной фазе – сходным по динамике, но менее выраженным увеличением (повышение в 1,98 раза, $P < 0,01$).

Воздушность легочной ткани (по ОД воздуха альвеол) в серии с ингаляцией ЛПС в водной фазе достоверно снижалась в 1,44 раза только к 14-м суткам ($P < 0,05$), в серии с ингаляцией ЛПС в липидной фазе, начиная с 7-х суток, но к 14-м суткам – в примерно той же степени по абсолютным значениям. Поверхностная плотность альвеолоцитов снижалась в двух

сериях неодинаково: при использовании ЛПС в водной фазе достоверное уменьшение величины показателя зарегистрировано только на 14-е сутки (в 1,60 раза, $P < 0,05$); при использовании ЛПС в липидной фазе – начиная с 7-х суток и почти в 2 раза к 14-м суткам ($P < 0,01$). Численная плотность альвеолярных макрофагов прогрессивно увеличивалась в обеих сериях экспериментов, превышая значения в контрольной группе в серии с ингаляцией ЛПС в водной фазе в 3,77 раза ($P < 0,001$), в серии с ингаляцией ЛПС в липидной фазе – в 2,89 раза ($P < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что повторные ингаляции малых доз ЛПС в различных по физико-химическим свойствам диспергентах сопровождаются развитием легочного повреждения, отдельные механизмы и проявления которого зависят от вида диспергента. При сопоставлении динамики отдельных морфометрических показателей можно видеть, что при ингаляции ЛПС, диспергированного в водной фазе, более ранними и выраженными являются реакции со стороны бронхиальной и альвеолярной популяций легочных макрофагов. При ингаляции ЛПС, диспергированного в липидной фазе, эти реакции наступают позже и менее яркие, тогда как очень выражены цитотоксические проявления, выражающиеся в убыли бронхиального и альвеолярного эпителия (рисунок).



Сравнение изменений морфологических показателей крыс опытных групп при растворении в различной фазе ЛПС (1 – показатель животных контрольной группы)

Экспериментально установлено, что ингаляционное проникновение ЛПС усиливает продукцию сурфактанта альвеолоцитами. Считается, что помимо механических свойств липидные компоненты этого альвеолярного секрета могут модулировать воспалительные реакции в легких [8]. Вероятным механизмом наблюдаемых различий, таким образом, следует считать относительно большую местную задержку ЛПС, диспергированного в липидной фазе, в поверхностной выстилке бронхов и альвеол. Это, с одной стороны, ограничивает проникновение токсина в подлежащие ткани и кровотоки, но, с другой стороны, способствует более тяжелому местному токсическому эффекту.

Заключение

При повторных ингаляциях малых доз бактериального ЛПС, диспергированного в водной и гидрофобной фазе в течение 7–14 суток, развивается повреждение легочной ткани по типу субхронического бронхоальвеолита, сопровождающееся, с частичной деструкцией бронхиального эпителия и альвеолоцитов, макрофагальными реакциями, снижением воздушности легких и умеренно выраженной бронхиальной экссудацией. При ингаляции ЛПС в липидной фазе в бронхах и альвеолах более выражены цитотоксические изменения эпителия, при ингаляции ЛПС в водной фазе – реакции со стороны макрофагов и экссудативные проявления воспаления.

Список литературы

1. Тиреоидная модуляция ФНО-зависимого апоптоза и формирование хронической патологии печени при эндогенной интоксикации у крыс / С.А. Калашникова, В.В. Новочадов, А.Н. Горячев, А.И. Шеголев // Бюлл. экспер. биол. и медицины. – 2009. – Т. 147, №2. – С. 201–206.
2. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
3. Косырева А.М., Симонова Е.Ю., Макарова О.В. Половые различия реакции иммунной системы и легких при экспериментальном остром эндотоксикозе // Бюлл. экспер. биол. и медицины. – 2012. – Т. 153, №3. – С. 318–321.
4. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в экспериментальной биологии и медицине. – Волгоград, 2005. – 84 с.
5. Писарев В.Б., Богомолова Н.В., Новочадов В.В. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. – 320 с.
6. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.
7. Beloborodova N. V., Osipov G. A. Small molecules originating from microbes and their role in microbes-host relationship // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2000. – Vol. 12, № 1. – P. 12–21.
8. Abate W., Alghaithy A. A., Parton J., Jones P. K., Jackson K.S. Surfactant lipids regulate LPS-induced interleukin-8 production in A549 lung epithelial cells by inhibiting

translocation of TLR4 into lipid raft domains // *J Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 334–344.

9. Brass D. M., Hollingsworth J. W., Cinque M., Li Z., Potts E., Toloza E., Foster M. W., Schwartz D. A. Chronic LPS inhalation causes emphysema-like changes in mouse lung that are associated with apoptosis // *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 39, № 5. – P. 584–590.

10. Liebers V., Raulf-Heimsoth M., Brüning T. Health effects due to endotoxin inhalation (review) // *Arch. Toxicol.* – 2008. – Vol. 82, № 4. – P. 203–210.

11. Möller W., Heimbeck I., Hofer T.P.J., Saba G.K., Neiswirth M., Frankenberger M., Heitbrock L.Z. Differential inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide targeted either to the airways or the alveoli in man // *PLOS One.* – 2012. – Vol. 7, № 4. – e33505.

12. Wei S.D., Li J.Z., Liu Z.J., Chen Q., Chen Y., Chen M., Gong J.P. Dexamethasone attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by down-regulating glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand in Kupffer cells // *Hepatology Res.* – 2011. – Vol. 41. – № 10. – P. 989–999.

References

1. Kalashnikova S.A., Goryachev A.N., Novochadov V.V., Shchyogolev A.I. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009. Vol. 147, no. 2, pp. 240–244.
2. Korzhevsky D.E., Gilyarov A.V. *Osnovy gistologicheskoy tehniki* [The basis of histological techniques]. SPb., Speclit, 2010, 95 p.
3. Kosyрева A.M., Simonova E.Y., Makarova O.V. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 153, no 3, pp. 340–342.
4. Novikov D.A., Novochadov V.V. *Statisticheskie metody v eksperimentalnoj biologii i medicine* [Statistical Methods in Experimental Biology and Medicine]. Volgograd, VolSMU, 2005, 84 p.
5. Pisarev V.B., Bogomolova N.V., Novochadov V.V. *Bakterial'nyj endotoksikoz: vzglyad patologa* [Bacterial endotoxicosis: a pathologist view]. Volgograd, VolSMU, 2008, 320 p.
6. Yakovlev M.Y. *Fiziologija cheloveka* [Human Physiology]. 2003, no. 4, pp. 98–109.
7. Beloborodova N.V., Osipov G.A. *Microbial Ecol. Health Disease.* 2000, no 1, pp. 12–21.
8. Abate W., Alghaithy A.A., Parton J., Jones P.K., Jackson K.S. *J. Lipid Res.* 2010, no. 2, pp. 334–344.
9. Brass D.M., Hollingsworth J.W., Cinque M., Li Z., Potts E., Toloza E., Foster M. W., Schwartz D. A. *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 2008, no. 5, pp. 584–590.
10. Liebers V., Raulf-Heimsoth M., Brüning T. *Arch. Toxicol.* 2008, no. 4, pp. 203–210.
11. Möller W., Heimbeck I., Hofer T.P.J., Saba G.K., Neiswirth M., Frankenberger M., Heitbrock L.Z. *PLoS One.* 2012, Vol. no. 4, e33505.
12. Wei S.D., Li J.Z., Liu Z.J., Chen Q., Chen Y., Chen M., Gong J.P. *Hepatology Res.* 2011, no. 10, pp. 989–999.

Рецензенты:

Мальков П.Г., д.м.н., профессор, заведующий централизованной окружной лабораторией патоморфологии и цитологии ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва;

Яковлев А.Т., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФКУЗ «Волгоградский НИПЧИ», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616. 24 – 002.17 – 07: 612. 071.1

К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИТОКИНОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ТН1 И ТН2-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ

Фролова Т.И., Елисеева Л.Н.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, Краснодар

Изучены ключевые цитокины, характеризующие функциональную активность Th1 и Th2 клеток лимфоцитов у 139 пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Исследованы γ -IFN, IL4, IL8, IL12. Концентрацию цитокинов определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови. Отмечена одинаково низкая выраженность хемотаксической реакции как в раннем, так и в отсроченном периодах болезни. Увеличение IL8 было в 1,4 и 1,3 раза соответственно, по сравнению с контрольной группой. Аналогично низкое содержание IL4 регистрировалось в обоих периодах болезни. Показатели у больных практически, не отличались от показателей здоровых лиц. В раннем периоде развития болезни отмечено увеличение концентрации IL12 в 2,9 раза, по сравнению с контролем. Наблюдалась положительная ассоциация с γ -IFN, его содержание увеличилось в 7,5 раза. При хроническом течении продолжала регистрироваться высокая концентрация IL12 и γ -IFN – увеличение в 2,4 и в 6,5 раза соответственно, по сравнению с контролем. Установлено, что усиление и продление воспалительной реакции при ИФА сопровождается избыточной секрецией цитокинов Th1 клеток лимфоцитов. Дисрегуляция цитокинового обмена признана ведущим фактором в патогенезе ИФА.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины γ -IFN, IL4, IL8, IL12, идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), сыворотка крови, патогенез

ON PATHOGENETIC VALUE OF CYTOKINES THAT FEATURE TH1 AND TH2 CELL IMMUNITY UNDER IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

Frolova T.I., Yeliseeva L.N.

Kuban State Medical University, Krasnodar

The key cytokines Th1 and Th2 have been studied in 139 patients with idiopathic fibrosing alveolitis. The duration of disease in 69 patients lasted from 6 to 12, in 70 – from 12 to 24 and more months. The concentration of cytokines of γ -IFN, IL4, IL8, IL12 in blood serum was investigated with immunoferrment method (MUTISKAN ASCEP, Finland). Chemotoxic reation was registred as equally low manifested in earlier and later period. The increase of IL8 was 1,4 and 1,3 times as compared with healthy patients. Content of IL4 was also low in both periods of the disease. Its concentration in blood serum was analogous in patients and controls. The concentration of IL 12 in earlier period increased 2,9 times as compared with controls. Simultaneously the content of γ -IFN was registered increased by 7,5 times. During the chronic development of the disease high concentration of IL 12 and γ -IFN was being registered as increased in 2,4 and 6,5 times assordingly as compared with controls. To sum up, It was determined that reinforcement and prolongation of inflammation reaction in patients with idiopathic fibrosing alveolitis is being accompanied with redundant production of cytokines Th1. Disregulation of cytokine correlation is supposed to be a leading factor in pathogenesis of idiopathic fibrosing alveolitis.

Keywords: cytokines, interleukin 8, 4, 12, γ -IFN, idiopathic fibrosing alveolitis, blood serum, pathogenetic

Традиционно, наиболее важной проблемой в терапевтической практике является дифференциальная диагностика заболеваний, объединённых рентгенологическим синдромом лёгочной диссеминации, – так называемых интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ) [11]. В группу ИЗЛ входят различные болезни с установленной и неустановленной этиологией, с иммунным и неиммунным патогенезом, сопровождающиеся и не сопровождающиеся образованием гранулём [6].

Отсутствие патогномичных признаков (клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных и даже морфологических) при ИЗЛ приводит к поздней или ошибочной диагностике и определяет неверный выбор лечебной тактики [12]. Проводимая необоснованная терапия, помимо отсутствия эффекта, всег-

да усугубляет тяжёлые иммунообусловленные изменения в лёгких и отягощает прогноз. В частности, уровень инвалидизации и летальности больных ИЗЛ значительно выше, чем при других неспецифических заболеваниях лёгких [4].

Самым распространённым и прогностически неблагоприятным заболеванием в структуре ИЗЛ является идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) [1]. Вместе с тем, гиподиагностика его составляет 80–85% [9]. Все попытки найти конкретный этиологический фактор, играющий роль в возникновении ИФА, на сегодняшний день безуспешны, а представления о патогенезе – дискутабельны [7].

Согласно одной из гипотез, основой патогенеза ИФА является не воспаление, а нарушение процесса регенерации альвеолоцитов после повреждения [14]. При

этом патологический процесс характеризуется повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз. Известно, что система цитокинов представляет собой универсальную, полиморфную, регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в клеточной, иммунной и других гомеостатических системах организма [8,15].

В последнее время исследование системы цитокинов пронизывает все клинические дисциплины, начиная от этиологии и патогенеза заболеваний и заканчивая профилактикой и лечением различных патогенетических состояний [10].

Целью данной работы явилось изучение уровней цитокинов, характеризующих Th1 и Th2 – иммунный ответ у больных ИФА в разные периоды течения болезни.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 139 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, которым окончательный диагноз установлен по клиническим и патоморфологическим данным. Все больные поступили в пульмонологическое отделение Краевой клинической больницы № 1 г. Краснодара в связи с неэффективностью проводимой терапии и прогрессирующим характером легочного процесса. Мужчин – 64 (46,0%), женщин – 75 (54,0%). По месту жительства чаще всего предполагались ХОБЛ, двусторонняя пневмония, туберкулез. При этом у 69 больных длительность заболевания составила от 1 до 12 месяцев, у 70 – от 12 до 24 и более месяцев.

Характер цитокинов Th1 и Th2 у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом в разные периоды течения заболевания (в сыворотке крови, $M \pm m$, pg/ml), $n = 139$

Характер цитокинов	Периоды заболевания			Контроль $n = 30$
	Показатели (средние цитокинов значения)		Контроль $n = 30$	
	Начальный, до 12 месяцев $n = 69$	Хроническое течение, от 12 до 24 и более месяцев $n = 70$		
IL8	% $\pm m$	23,7 \pm 2,7	24,7 \pm 2,7	18,14 \pm 7,0
IL12	% $\pm m$	175,4 \pm 8,0*	157,2 \pm 3,7*	64,8 \pm 8,7
IL4	% $\pm m$	1,83 \pm 0,25	1,76 \pm 0,28	1,68 \pm 2,5
γ -IFN	% $\pm m$	152,2 \pm 7,0*	140,4 \pm 5,0*	21,4 \pm 7,4

Примечание. Уровень значимости * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, двусторонний непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Повышенный уровень IL8, как правило, ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями, развивающимися на неспецифические агенты [3].

Аналогично низкое содержание в сыворотке крови в обоих периодах заболевания обнаружено и IL4. Так, в раннем периоде отмечено небольшое увеличение концентрации этого интерлейкина, известного как ключевого цитокина В клеточного иммуни-

В клинике проведено комплексное обследование, включая инвазивные методы и патоморфологическую верификацию диагноза. У всех больных и 30 здоровых лиц изучены уровни ключевых цитокинов – гамма-интерферона (γ -IFN) и интерлейкина 4 (IL4), а также классического провоспалительного интерлейкина 8 (IL8) и главного иммунорегуляторного для Th1 – клеток цитокина – интерлейкина 12 (IL12). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на оборудовании «MULTISKAN ASCEP» (Финляндия) с использованием наборов ЗАО «БиоХимМак», Москва.

При сравнении показателей содержания цитокинов использовались методы непараметрической статистики в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. Для всех выборок данных применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия или показатели считали значимыми при критическом уровне статистической значимости $p < 0,01$. Обработку полученного материала проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ у наблюдаемых больных количественного содержания в сыворотке крови ведущего цитокина, регулирующего функции фагоцитов – интерлейкина 8, показал одинаково низкую выраженность хемотаксической реакции как в раннем, так и в отсроченном периоде течения болезни. Увеличение отмечено в 1,4 и 1,3 раза соответственно, по сравнению с показателями у здоровых лиц (таблица).

тета, а при хроническом – показатели почти уравнились с контрольными. Являясь исключительно индуцибельным белком, интерлейкин 4 синтезируется только преактивированными антигеном или митогеном Т хелперами, считается основным стимулятором продукции В лимфоцитами IgE, усиливает выработку цитокинов Th2 и ограничивает синтез макрофагами провоспалительных цитокинов [13].

Таким образом, мы не обнаружили у больных ИФА усиления реакций, характеризующих как доиммунное воспаление, медиаторами которого являются хемокины, так и гуморальный иммунитет, индуцируемый интерлейкином 4.

Особого внимания заслуживает анализ продуцирования интерлейкина 12 и гамма-интерферона. В последние годы установлено, что IL12 является ключевым цитокином в развитии лимфоцитов Th1, действует в качестве индуктора секреции γ -IFN и играет основную роль при аутоиммунных заболеваниях [2]. У наблюдаемых нами больных в раннем периоде развития болезни отмечено увеличение концентрации IL12 в сыворотке крови в 2,9 раза, по сравнению с контролем. Установлена также положительная ассоциация с γ -IFN, его содержание увеличилось в 7,5 раза. При хроническом течении – несколько снизилось количество IL12, но превалирование по сравнению с контролем осталось в 2,4 раза. Уменьшилось также и содержание γ -IFN, по сравнению с начальным периодом заболевания в 1,2 раза, однако продолжали регистрироваться высокие цифры по отношению к здоровым лицам, при существенной разнице в 6,5 раза. Интерфероны, как известно, выступают в роли иммунорегуляторов. Считается, что регуляторная активность по отношению к клеткам более выражена у γ -IFN, в частности он признан мощным активатором макрофагов, при этом также усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и НК-клетками [5].

Следует отметить, что все больные, как в раннем, так и в отсроченном периоде, имели выраженные клинико-рентгенологические проявления активности воспалительного процесса в легких.

В настоящее время доказанным является тот факт, что течение воспалительного процесса во многом определяется взаимоотношениями про- и противовоспалительных цитокинов. Усиление продукции определенных цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание [14].

Заключение

Данные проведенного исследования позволяют судить о том, что усиление и prolongation воспалительной реакции при идиопатическом фиброзирующем альвеолите сопровождается избыточной секрецией цитокинов, определяющих функциональное

напряжение Th1-клеточного иммунитета. Очевидно, дисрегуляцию цитокинового обмена можно признать ведущим фактором в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита.

Список литературы

1. Абумуслимова Е.А. Оценка качественных характеристик пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких, как потребителей медицинских услуг / Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1(2). – С. 128–129.
2. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ // «Полиграфсервис и Т». – 2010. – С. 261–65.
3. Азнабаева Л.Ф., Никуличева В.И., Козырева Л.С. Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость // Цитокины и воспаление. – – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 52–56.
4. Гоголева М.Н. Оценка качества жизни больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / М.Н. Гоголева, Ю.В. Варжель, П.П. Ершов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. матер. науч.-практ. конф. молодых учёных. – СПб., 2008. – С. 18–19.
5. Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
6. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) / Илькович М.М., Новикова Л.Н. // Интерстициальные заболевания лёгких: руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – С. 126–183.
7. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская, В.С. Лучкевич // Диссеминированные заболевания лёгких. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 24–84.
8. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77–79.
9. Мухин Н.А. Интерстициальные болезни лёгких. – М.: Литтерра, 2007. – 416 с.
10. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1 – С. 22–27.
11. Чучалин А.Г., Копылёв И.Д. Болезни органов дыхания. – М., 1990. – С. 7–22.
12. Шмелёв Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней лёгких // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 176–181.
13. Biedermann T., Rocken M. Pro – and anti – inflammatory effects of IL – 4: from studies in mice to therapy of autoimmune diseases in humans // Ernst Shering Res Found Workshop. – 2005. – № 50. – P. 235–42.
14. Selman M., Pardo A. The epithelial /fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // Am. G. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2003. – № 29 (3). – P. 93–97.
15. Shimizu Y., Kuwabara H., Ono A. et al. Intracellular Th1/ Th2 balance of pulmonary CD4 (+) T cell in patients with active interstitial pneumonia evaluated by serum KL – 6 // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 295–304.

References

1. Abumuslimova E.A. *Otsenka kachestvennykh harakteristik pacientov s interstitsial'nymi zabolevanijami ljogkih, kak potrebitel'ej medizinskih uslug*. Bulletin of St.-Petersburg Medical Academy. II Mechnikov. 2007. no. 1(2). pp. 128–129.

2. Avdeeva M.G., lebedev V.V., Shubich M.G. *Infekcionnyj process i sistemnyj vospalitel'nyj otvet*. «Poligrafservis and T». 2010, pp. 26–265.
3. Aznabayeva L.F., Nikulicheva V.I., Kozyreva L.S. *Immunologicheskie osobennosti bol'nykh s tjazoloi formoi vnebol'nicnoi pnevmonii i ih prognosticheskaya znachimost. Sitokiny i inflammation*. Vol. 9, no. 2, 2010. pp. 52–56.
4. Gogoleva M.N. *Otsenka kachestva zhizni bol'nykh idiopaticeskim fibrozirujushim alveolitom* (Assesment of the life quality of patients with idiopathic fibrosing aiveolitis). M.N. Gogoleva, U.V. Varzhel, P.P. Ershov. *Actualnye voprosi klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny* (Actual problems of clinical and experimental medicine): Sat. Mater. Nauchn. Pract. Conf. of young scientists. St. Petersburg, 2008. pp. 18–19.
5. Ershov F.I., Kisel'jov O.I. *Interferony i ih induktori*. [Interferons and their inductors]. «GEOTAR – Media» Moscow. 2005. 356 p.
6. Il'kovich M.M. *Idiopaticeskij fibrosirujushij alveolit (IFA)* [Idiopathic fibrosing aiveolitis] Il'kovich M.M., Novikova L.N. *Interstitial'nye zabolevanija ljogkih: rukovodstvo dlja vrachej pod redakciej M.M. Il'kovicha, A.N.Kokosova* [Interstitial lung disease: a guide for physicians edited by M.M. Il'kovicha, A.N. Coconut]. Sankt-Peterburg. Nordmediazdat, 2005. pp. 126–183.
7. Il'kovich M.M. *Idiopaticeskij fibrosirujushij alveolit* [Idiopathic fibrosing aiveolitis] Il'kovich M.M., Novikova L.N., Dvorakovskaja I.V., Luchkevich V.S. *Dissiminirovannnye zabolevanija ljogkih*. [Disseminated pulmonary disease]. «GEOTAR – Media» Moscow. 2011, pp. 24–84.
8. Ketlinskij S.A. *Rol T-helperov tipov 1 i 2 v reguljacii kletocnogo i gumornogo immuniteta*. Immunology. 2002. Vol. 23, no. 2. pp. 77–79.
9. Muchin N.A. *Interstitialnye bolezni ljogkih* [Interstitial lung diseases]. Moscow “Litterra”. 2007, 416 p.
10. Sennikov S.V., Silkov A.N. *Metody opredelenija citokinov*. Cytokines and Inflammation. 2005. no. 1 pp. 22–27.
11. Chuchalin A.G., Kopyljov I.D. *Bolezni organov dyhanija* [Lung Diseases]. Moscow. 1990, pp. 7–22.
12. Shmel'jov E.I. *Differencial'naja diagnostika intersticial'nyh boleznej ljogkih*. Consilium medicum. 2003. Tom5, ch. no. 4. pp. 176–181.
13. Bidermann T., Roken M. *Pro – i anti – vospalitel'nii jeffekty IL – 4: ot issledovanij u myshej k terapii autoimmunnyh boleznej v ljudjah* [Pro-and anti – inflammatory effects of IL – 4: from studies in mice to therapy of autoimmune diseases in humans]. Ernst Shering Res Found Workshop.2005: (50) : pp. 235–42.
14. Selman M., Pardo A. *Epitelial'naja/fibroblastic tropa v patogeneze idiopaticeskogo legocnogo fibroza* [The epitelic/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis] Am. G. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003; 29(3): pp. 93–97.
15. Shimizu Y., Kuwabara H., Ono A. et al. *Vnutrikletocnyj Th1/Th2 balans legocnogo CD4 (+) T kletka v pacienschah s aktivnoj intersticial'noj pnevmoniej, ocennoj syvorotkoj KL- 6*. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2006. Vol. 28, № 2. pp. 295–304.

Рецензенты:

Дорошенко А.Е., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Кубанский медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики, зав. ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Кубанский медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.

УДК 616.151.511-056.7

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЗОВ

¹Цветовская Г.А., ¹Чикова Е.Д., ²Кох Н.В., ¹Лифшиц Г.И.,
¹Морозов В.В., ²Новикова Я.В.

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН;*
²*АНО «Центр новых медицинских технологий», Новосибирск, e-mail: cvetgalina@mail.ru*

В последние годы отмечается большая распространенность тромботических заболеваний – ишемических нарушений мозгового и коронарного кровообращения, тромботических заболеваний венозной системы. Актуальными для современной медицины являются вопросы, связанные с профилактикой, диагностикой, лечением тромботических состояний. С целью разработки тактики дифференцированного подхода к антикоагулянтной терапии пациентов с тромбозами различной локализации, проживающих в Западно-Сибирском регионе, изучалась распространенность генетического полиморфизма изофермента цитохрома Р-450 2С9 (СYP2С9), а также генов VKORC1, СYP4F2 у пациентов с тромбозами различной локализации, проживающих в этом регионе. Использование данных фармакогенетического тестирования позволяло определить тактику дозирования варфарина, поскольку давало возможность выявлять пациентов с различным типом метаболизма – «медленных метаболизёров», т.е. тех, кому для эффективного действия препарата и достижения рекомендуемого показателя МНО требуется доза ниже средней или, напротив, «быстрых метаболизёров», тех кому доза варфарина должна быть увеличена. Показана значимость фармакогенетического тестирования при разработке тактики дифференцированного подхода к антикоагулянтной терапии пациентов, поскольку такой подход значительно сокращал время подбора дозы антикоагулянта – варфарина и снижал риск развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова: тромбозы, фармакогенетическое тестирование, подбор дозы АНД варфарина

MODERN METHODS OF LABORATORY DIAGNOSTICS IN PREVENTION OF RECURRENT THROMBOSIS

¹Tsvetovskajay G.A., ¹Chikova E.D., ²Kokh N.V., ¹Lifshits G.I.,
¹Morozov V.V., ²Novikova Y.V.

¹*Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk;*
²*Center of new medical technology, Novosibirsk, e-mail: cvetgalina@mail.ru*

In recent years big prevalence of thromboticheskyy diseases – ischemic violations of brain and coronary blood circulation, thromboticheskyy diseases of venous system is noted. For modern medicine the questions connected with prevention, diagnostics, treatment of thromboticheskyy conditions are actual. For the purpose of development of tactics of the differentiated approach to antikoagulyantny therapy of patients with thromboses of the various localization, living in the West Siberian region prevalence of genetic polymorphism of an isoenzyme of R-450 cytochrome 2C9 (CYP2C9), and also genes of VKORC1, CYP4F2 at patients of c by thromboses of the various localization, living in this region was studied. Use of data of farmakogeneticheskyy testing allowed to define dispensing tactics варфарина as gave the chance to reveal patients with various type of a metabolism – «slow», i.e. that who for effective action of a preparation and achievement of a recommended indicator of MNO needs a dose below average or, on the contrary, «fast» that to whom the dose варфарина should be increased. The importance of farmakogeneticheskyy testing is shown when developing tactics of the differentiated approach to antikoagulyantny therapy of patients as such approach considerably reduced time of selection of a dose of anticoagulant – варфарина and reduced risk of development of hemorrhagic complications.

Keywords: thrombosis, pharmacogenetic testing, warfarin dosing

Одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности в развитых странах является развитие тромбозов различной природы и локализации. В течение года после первого эпизода болезни достаточно велик риск повторения тромбоза, поэтому с учетом различных факторов пациентам назначают прием антикоагулянтов непрямого действия (АНД) на срок от 2 до 12 месяцев, а в ряде случаев и пожизненно. На сегодняшний день как в России, так и за рубежом с этой целью в большинстве случаев используется АНД – варфарин. Основным препятствием для достижения эффективности и безопасности терапии

варфарином в сегодняшней практике является низкое качество управления дозой препарата. В 50% случаев вариабельность терапевтической дозы варфарина зависит от генетически детерминированной чувствительности к препарату – от полиморфного варианта генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме варфарина в печени [1, 2, 3, 6].

Цель работы – показать значимость данных генетического тестирования в разработке тактики дифференцированного подхода к антикоагулянтной терапии пациентов с тромбозами различной локализации, проживающих в Западно-Сибирском регионе.

Материал и методы исследования

Для анализа молекулярно-генетических факторов, влияющих на индивидуальную чувствительность к варфарину, нами обследованы 127 пациентов в возрасте от 21 года до 65 лет с тромбозами различной локализации, наблюдавшихся в клиническом отделе Центра новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН. Из общего числа наблюдавшихся 17 человек перенесли ишемический инсульт (13%) и у 4-х из них инсульт диагностирован повторно. С ТЭЛА наблюдалось 11 больных и трое из них с повторными эпизодами эмболии. Всем пациентам был показан прием АНД – варфарина. Больным проводилось генотипирование локусов C + 1173T VKORC1, CYP2C9*2 CYP2C9*3. Диагностика полиморфного локуса в гене CYP4F2 выполнена для 87 пациентов. ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформной экстракцией. Полиморфные варианты генов VKORC1, CYP4F2 и CYP2C9 определяли методом ПЦР-ПДРФ (полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов).

С целью поддержания необходимого уровня гипокоагуляции больным неоднократно выполнялся контроль показателя международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени с использованием диагностических наборов Tromborel S (Германия).

15 пациентам начальную индивидуальную дозу варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования и клиническими данными рассчитывали с помощью модуля «Фармакогенетика» российской программы «PharmSuite» (программа на сайте <http://pharmsuite.ru>). Остальной дозу подбирали стандартным методом. Подобранной считалась

терапевтическая доза, при которой МНО находилось в пределах от 2 до 3.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты исследования и их обсуждение

Получены достоверные различия средних ежедневных доз варфарина в зависимости от генотипа VKORC1. Для пациентов с генотипом C/C средняя доза препарата составила $7,1 \pm 2,3$ мг, при этом частота встречаемости C/C составила 43% от общего числа обследованных, частота C/T выявлена в 46,6% случаев, и средняя доза при этом генотипе составила $4,8 \pm 0,9$ мг ($p_{(C/C-T)} = 5 \cdot 10^{-6}$). Генотип T/T для VKORC1 + 1173T(rs 9934438) обнаружен у 11% обследованных, средняя рекомендуемая доза для пациентов с данным генотипом – $2,9 \pm 0,7$ мг ($p_{(C/T-T)} = 0,005$, $p_{(C/C-T)} = 10^{-6}$). Значительно влиять на чувствительность пациента к варфарину может изменение в активности цитохрома CYP2C9 – основного катализатора метаболизма оральных антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола) [4, 7]. В нашем исследовании вариант гена CYP2C9*1/*1 был обнаружен у 74% пациентов, CYP2C9*1/2* – у 18%, CYP2C9*2/2* – в 1% и генотип CYP2C9*1/3* – в 7% случаев. Пациенты с генотипами CYP2C9*2/3* и CYP2C9*3/3* в нашем исследовании не выявлены.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в выборке жителей Западно-Сибирского региона

Полиморфный локус	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)			Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, p^*
	C(*1)	T(*2)	C/C	C/T	T/T	
CYP2C9*2	229 (90)	25 (10)	103 (81)	23 (18)	1 (1)	0.82
CYP2C9*3	245 (96)	9 (4)	118 (93)	9 (7)	0	0.68
VKORC1 rs9934438	C	T	C/C	C/T	T/T	0.82
	168 (66)	72 (34)	55 (43)	58 (46)	14 (11)	
CYP 4F2 rs2108622	G	A	G/G	G/A	A/A	0.69
	135 (67)	39 (33)	53 (61)	29 (33)	5 (6)	

Примечание. * – критерий согласия χ^2 Пирсона.

Нами не было получено достоверных различий подобранной дозы варфарина в зависимости от генотипа CYP2C9. В то же время с учетом генотипа VKORC1 при носительстве аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 наблюдалась тенденция к уменьшению средней суточной дозы. Как правило, для подбора дозы варфарина у пациентов с данными генетического тестирования требовалось 5 дней. В группе пациентов, которым начальную индивидуальную дозу варфарина подобрали в соответствии с результа-

тами фармакогенетического тестирования, осложнений не выявлено (наблюдали от 6 мес. до года).

Определенные трудности при подборе дозы варфарина были отмечены у двух пациентов, лечение которых проводилось стандартными дозами (5 мг) антикоагулянта и поступивших для обследования после развития геморрагических осложнений. Оба пациента имели алкогольную зависимость и характеризовались медленным типом метаболизма варфарина, обуслов-

ленным носительством варианта *1/*3 гена CYP2C9 и VKORC1 – генотип C/C. Скорость метаболизма варфарина у таких пациентов, как правило, снижена, что в сочетании с алкоголем, который усиливает действие антикоагулянта, повышает риск кровотечений. Для оптимального терапевтического эффекта этим пациентам были даны рекомендации снизить дозы варфарина до 3,75 мг и во избежание геморрагических осложнений осуществлять более частый контроль МНО.

Заключение

Использование данных фармакогенетического тестирования позволяют врачу определить тактику дозирования варфарина, поскольку выявляют пациентов с различным типом метаболизма – «медленных метаболизёров», т.е. тех, кому для эффективного действия препарата и достижения рекомендуемого показателя МНО требуется доза ниже средней или, напротив, «быстрых метаболизёров», тех, кому доза варфарина должна быть увеличена. Такой подход в сочетании с регулярным определением величины МНО давал возможность значительно ускорить подбор адекватной дозы варфарина и избежать возможных геморрагических осложнений. Получение данных о структурных изменениях в генах, кодирующих различные звенья сложной системы гемостаза (тромбоцитарное, сосудистое, плазменное, фибринолиз), а также фолатного цикла в сочетании с фармакогенетическим тестированием дает возможность выявлять пациентов высокого риска тромбозов и определять сроки длительности лечения АНД, что является значимой составляющей предупреждения тромбозов и купирования повторных эпизодов заболевания.

Работа выполнена в рамках Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН №91 и Федеральной целевой программы 16.512.11.2073.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК16.512.11.2099).

Список литературы

1. Выявление генетических факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в Северо-Западном регионе России / С.Н. Пчелина, О.В. Сироткина, А.М. Шейдина, А.Л. Шварцман // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. – №6. – С. 256.

2. Клиническая фармакология / Д.А. Сычёв, И.В. Игнатьева, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес; под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: GEOTAR-MEDIA, 2007. – 248 с.

3. Brockmoller J. et al. Pharmacogenetic diagnosis of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment // Pharmacogenetics. – 2000. – № 1. – P. 125–51.

4. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al, Use of Pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // Clin Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 84. – P. 362–331

5. Garcia D., Regan S., Crowther M. et al. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice. Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population // Chest, 2005. – Vol. 127. – P. 2049–2056.

6. King B.P., Khan T.I., Aithal G.P., Kamali F., Daly A.K. Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism // Pharmacogenetics. – 2004 Dec. – № 14(12). – P. 813–22.

7. Peyvandi F., Spreafico M., Siboni S.M., Moia M. and Mannucci P.M. Cyp2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulation therapy // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2004. – № 75(3). – P. 198–203.

References

1. Pchelina S.N., Sirotkina O.V., Sheydina A.M., Shvarzman A.L. Viyavlenie geneticheskikh faktorov riska razvitiya serdечно-sosudistoy patologii v Severo-Zapadnom regione Rossii // Medecinskaya genetika. 2005. T.4. no. 6. pp. 256.

2. Sychev D.A., Ignatieva I.V., Ramenskaja G.V., Kukes V.G. Klinicheskaja Pharmacologia // Pod red. V.G. Kukes, N.P. Bochkova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 248p.

3. Brockmoller J/ et al. Pharmacogenetic diagnosis of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment // Pharmacogenetics. 2000:1:125–51.

4. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al, Use of Pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin.// Clin Pharmacol Ther. 2008. Vol. 84. pp. 362–331

5. Garcia D., Regan S., Crowther M. et al. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice. Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population // Chest, 2005. Vol. 127. pp. 2049–2056.

6. King B.P., Khan T.I., Aithal G.P., Kamali F., Daly A.K. Upstream and coding region CYP2C9 polymorphisms: correlation with warfarin dose and metabolism // Pharmacogenetics. 2004 Dec; 14(12):813–22.

7. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM, Moia M and Mannucci PM. Cyp2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulation therapy // Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004; 75(3):198–203.

Рецензенты:

Ломиворотов В.В., д.м.н., профессор, заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск;

Солдатова Г.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 10.10.2012.

УДК 612.592.1

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КОСТЯХ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЧЕРЕПА У КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТИОКСИДАНТА

Шарапов О.Ю., Ионцев В.И., Лемещенко А.В., Парфенов Ю.А.

*Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы,
Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru*

В статье изложены результаты анализа изменений количественных показателей содержания микроэлементов (железо, магний, кальций) в костной ткани черепа у крыс при длительном общем охлаждении (30 суток), а также возможности позитивного влияния на обмен микроэлементов с помощью антиоксидантного препарата мексидола. Проведено исследование 180 животных (крыс-самцов массой 200–220 г.): контрольная группа – 90 особей и подопытная группа, получавшая внутривисцерально мексидол в дозе 70 мг/кг, – 90 особей. Также имелась группа интактных животных (90 крыс), не подвергавшихся холодовому воздействию. Все животные содержались в стандартных условиях вивария. Установлено, что воздействие холода (–15°C) значительно увеличивает концентрацию микроэлементов в костной ткани висцерального черепа у контрольных животных по сравнению с интактной группой. Введение фармакологического препарата мексидола оказывает позитивное воздействие на минеральный обмен в костях висцерального черепа у подопытных животных и препятствуют резким колебаниям количественных показателей содержания микроэлементов по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы.

Ключевые слова: холодовой стресс, мексидол, костная ткань висцерального черепа, микроэлементы (железо, магний, кальций), деминерализация костной ткани

QUANTITATIVE INDICES OF SOME TRACE ELEMENTS IN SKULL BONE VISCERAL RATS AT INTRODUCTION OF ANTIOXIDANTS

Sharapov O.Y., Iontsev V.I., Lemeschenko A.V., Parfjonov J.A.

*Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work,
St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru*

The paper presents the results of quantitative analysis of changes in the content of trace elements (iron, magnesium, calcium) in the bone skull in rats with long-term general cooling (30 days), and the possibility of a positive effect on the exchange of trace elements with antioxidant drugs mexidol study 180 animals (male rats weighing 200–220): control group – 90 individuals and experimental group receiving intraperitoneal mexidol 70 mg/kg – 90 individuals. Also there was a group of intact animals (90 rats) were not subjected to cold exposure. All animals were kept in standard vivarium conditions. Found that cold exposure increases the concentration of trace elements in bone visceral skull in control animals compared with the intact group. Introduction mexidol pharmacological drug has a positive effect on bone mineral metabolism in visceral cranium of experimental animals and prevent sharp fluctuations in quantitative trace element content compared with the same parameters in the control group.

Keywords: cold stress, mexidol, visceral skull bone, minerals (iron, magnesium, calcium), bone demineralization

Для Дальневосточного региона низкая температура окружающей среды – обыденное явление, с которым население сталкивается практически большую часть года, поэтому изучение механизмов адаптации организма и способов ее позитивной коррекции к данным условиям представляет собой важную и детерминированную задачу.

Охлаждающее воздействие среды приводит к нарушениям теплового равновесия и, как следствие, дисбалансу температурного гомеостаза, который в свою очередь обуславливает специфические и неспецифические расстройства в различных висцеральных системах [2, 4].

Холодовому воздействию, на наш взгляд, наиболее подвержены т.н. открытые участки тела, которые в наименьшей степени защищены от низкотемпературного удара вследствие небольшой толщины термоизолирующих защитных покровов (шкуры у животных) или их полного отсутствия

(одежды у человека). К таким участкам необходимо относить дистальные отделы конечностей, что эволюционно обусловлено, так как значительный защитный покров снижал бы их подвижность, и лицевую (висцеральную) часть черепа, в особенности у человека, закрытие которой привело бы к снижению или полному блокированию эффективной работы сенсорных систем.

На сегодняшний день имеется много информации, свидетельствующей, что при действии на организм самых различных стрессов, в том числе низкотемпературного, происходит активация свободнорадикального окисления липидов [6, 7]. Продукты перекисного окисления, появляющиеся в избытке при холодовом стрессе, приводят к нарушениям гормональной регуляции, увеличивают жесткость мембран клеток, уменьшают их подвижность [3], усиливают лабильность лизосомальных мембран, что ведет к усугублению стрессорного повреж-

дения, влияют на перестройку костной ткани с изменением ее микроэлементного состава [5], развивают гиперплазию эндоста и костного мозга [1, 4] и т.д.

В литературе описано большое количество способов нейтрализации негативного влияния холода. Однако на современном уровне наиболее перспективным видится применение для этого специфических фармакологических средств, и в первую очередь препаратов, снижающих избыточное ПОЛ – антиоксидантов. Например, введение лабораторным мышам антиоксиданта токоферола на протяжении 10 дней до ходового воздействия повышало их выживаемость [1]. Это конкретный пример того, как антиокислительные средства повышают протективные возможности организма к низким температурам. Однако, несмотря на очевидность, среди литературных источников мы не встретили подробного исследования адаптационных механизмов в костях лицевой части черепа в низкотемпературных условиях, а также возможностей фармакологической активации защитных систем данных структур.

В качестве объекта изучения мы выбрали лабораторных крыс-самцов, т.к. они являются общепринятой экспериментальной моделью. Кроме того, короткошерстная шкура спланхнокраниума с известной степенью допустимости может быть отождествлена с незащищенными кожными покровами лица человека.

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы стало исследование минерального состава костной ткани висцерального черепа у крыс при длительном общем охлаждении (30 суток) на фоне введения антиоксиданта мексидола.

Материалы и методы исследования

Для изучения изменений количественных показателей содержания микроэлементов (железо, магний, кальций) в костной ткани черепа у крыс, а также возможности позитивного влияния на обмен микроэлементов с помощью антиоксидантного препарата мексидола проведено исследование 180 животных (крыс-самцов массой 200–220 г.): контрольная группа – 90 особей и подопытная группа, получавшая внутривентриально мексидол в дозе 70 мг/кг – 90 особей. Также имелась группа интактных животных (90 крыс), не подвергавшихся холодовому воздействию. Все животные содержались в стандартных условиях вивария.

Животные подопытной группы в течение 30 суток подвергались холодовому воздействию: крысы ежедневно на 3 часа помещались в климатокамеру, создающую постоянный режим охлаждения -15°C в условиях относительной влажности окружающего воздуха от 70 до 80%. Работа климатокамеры обеспечивала подачу воздуха, перманентный световой режим, нахождение животных в свободном состоянии.

Концентрацию микроэлементов определяли на 3, 14 и 30 сутки эксперимента. Для этого каждая группа была разделена на 3 равные подгруппы. По истечении

нужного срока одна из подгрупп забивалась с целью определения изучаемых показателей, а другие продолжали участвовать в эксперименте. Исследуемые параметры у контрольной группы сравнивались с аналогичными параметрами интактной, подопытная группа сравнивалась с контрольной.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении уровня концентрации железа в костной ткани контрольных животных, подвергшихся длительному воздействию низких температур, на 3 сутки исследования отмечалось его значительное увеличение на $95,04 \pm 3,21\%$ от исходного ($P < 0,01$). На 14 сутки уровень концентрации железа был выше исходного на $164,47 \pm 0,77\%$ ($P < 0,01$). На 30 сутки уровень концентрации железа в костной ткани контрольных животных несколько снижался и составлял $72,81 \pm 0,32\%$ от исходного у интактной группы ($P < 0,01$).

Таким образом, уровень концентрации железа в костной ткани висцерального черепа у крыс контрольной группы, испытывавших на себе воздействие низких температур, оставался выше исходного на 14–87% в течение начального периода охлаждения (с 3 по 14 сутки) с последующим снижением.

На 3 сутки эксперимента уровень концентрации магния в костной ткани крыс, подвергшихся воздействию низких температур, увеличился на $20,55 \pm 1,89\%$ по сравнению с исходным уровнем ($P < 0,05$). На 14 сутки концентрация магния продолжала увеличиваться и была на $34,54 \pm 2,48\%$ выше исходного ($P < 0,01$). Однако на 30 сутки наблюдалось снижение концентрации магния на $10,28 \pm 1,02\%$ ниже исходного ($P < 0,05$).

При определении концентрации кальция в костной ткани контрольных животных, подвергшихся воздействию низких температур, заметно, что их охлаждение в течение трех суток приводит к его снижению на $11,43 \pm 0,76\%$ ($P < 0,05$). В дальнейшем, на 14 сутки наблюдения отмечалось некоторое повышение концентрации кальция на $12,45 \pm 1,66\%$ от исходного ($P < 0,05$). На 30 сутки исследования вновь зарегистрировано достоверное снижение концентрации кальция в костной ткани на $13,02 \pm 0,28\%$ ниже исходного ($P < 0,01$).

При анализе концентрации железа в костной ткани подопытных крыс, подвергаемых общему охлаждению при одновременном введении фармакологического препарата мексидола, выявлено, что его содержание на 3 сутки эксперимента достоверно увеличивается на $44,21 \pm 3,58\%$ по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Однако на 14 сутки происходило некоторое снижение концентрации микроэлемента, и она только на $15,23 \pm 2,2\%$

превышала аналогичный показатель у контрольных особей ($P < 0,05$). На 30 сутки достоверного различия с аналогичным показателем у контрольной группы не было.

При оценке динамики изменения концентрации магния в костной ткани крыс в условиях общего охлаждения при коррекции мексидолом выявлено, что на 3 сутки эксперимента отмечено снижение величины исследуемого показателя на $27,55 \pm 1,21\%$ по сравнению с контролем ($P < 0,05$). На 14 сутки наблюдалось увеличение концентрации магния на $16,34 \pm 1,51\%$ по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). На 30 сутки статистически значимого различия данных показателей у контрольной и подопытной групп не отмечено.

Концентрация кальция в костной ткани подопытных крыс в условиях холодого воздействия и приема мексидола на 3 сутки эксперимента увеличивалась на $17,48 \pm 2,23\%$ по сравнению с контролем ($P < 0,05$), на 14 и 30 сутки оставалась практически на прежнем уровне, недостоверно превышая контрольные показатели лишь на $3,57 \pm 0,44\%$.

Таким образом, подводя итоги наблюдения, можно отметить, что под влиянием низких температур изменяется динамика количественных показателей железа, магния и кальция в костной ткани висцерального черепа у крыс. Эти изменения продолжают в течение всего периода наблюдения и свидетельствуют о резких колебаниях минерального обмена организма, возникающих при воздействии холода. Нужно отметить, что, как показал наш эксперимент, введение мексидола позитивно влияет на минеральный обмен в условиях холодого стресса.

В частности, амплитуда колебаний концентрации железа в костной ткани крыс под воздействием мексидола менее выражена, чем у животных, не получавших препарат.

Динамика изменений концентрации магния в условиях холодого воздействия при одновременном приеме мексидола также свидетельствует о корректирующем эффекте препарата. По сравнению с контрольной группой животных, не принимавших мексидол, на 3 сутки эксперимента в костной ткани отмечается снижение концентрации данного микроэлемента, с последующим возрастанием к 14 суткам.

Под влиянием мексидола, в сравнении с аналогичными показателями у контроля, происходят не столь значительные колебания концентрации кальция в костной ткани крыс.

В целом можно заключить, что прием мексидола в условиях экспериментального холодого стресса нейтрализует нарушения обмена микроэлементов, возникающие в период общего охлаждения.

Заключение

Воздействие холода (-15°C) значительно увеличивает концентрацию микроэлементов (железо, кальций, магний) в костной ткани висцерального черепа у контрольных животных по сравнению с интактной группой. Введение фармакологического препарата мексидола оказывает позитивное воздействие на минеральный обмен в костях висцерального черепа у подопытных животных и препятствуют резким колебаниям количественных показателей содержания микроэлементов (железо, кальций, магний) по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы.

Список литературы

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркологи. – 2001. – Т. 1, №1. – С. 2–12.
2. Воронин Н.И. Холодовое воздействие на живые организмы. Морфологические изменения в костной ткани / Н.И. Воронин, В.И. Кириченко // Травматология и ортопедия России. – СПб.: ПИТЕР, 1995. – С. 87–88.
3. Антиокислительная активность крови у пришлого и коренного населения Крайнего Севера / В.П. Казначеев и др. // Механизмы адаптации человека на территории строительства БАМа. Материалы Российской научной конференции. – Благовещенск.: Вести, 1993. – С. 20–22.
4. О'Делл Б. Биохимические основы клинического эффекта дефицита меди. – Нью-Йорк, 2002. – С. 301–310.
5. Симон М. Клинические и биохимические исследования йодопатического гемохроматоза / М. Симон, М. Боурел // Метаболизм транспорта металла в человеке. – 2009, Т. 2. – С. 82–87.
6. Шабанов П.Д. Гипоксия и антигипоксанты // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2003. – № 1 (9). – С. 111–121.
7. Методы оценки параметров функциональной системы кровообращения и компонентного состава тела при декомпенсированном циррозе печени / Ю.Н. Шанин, Б.Н. Котив, В.Н. Цыган, В.И. Ионцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2010. – № 4. – С. 216–221.

References

1. Voronina T.A., 2001, «Antioxidant mекsидol. Key neuropsychotropic effects and mechanism of action», *Psychopharmacology and Biological Narcology*, V.1, no. 1, pp. 2–12.
2. Voronin N.I., Kirichenko, V.I., 1995, «Cold exposure on living organisms. Morphological changes in bone», *Trauma and Orthopaedics Russia*, pp. 87–88.
3. Treasurers V.P. et al., 1993, «The antioxidant activity of blood in newcomers and indigenous people of the Far North», *Mechanisms of human adaptation to the construction site of BAM. Proceedings of the Russian scientific conference*, pp. 20–22.
4. O'Dell B., 2002, «Biochemical basis of the clinical effects of copper deficiency», New-York, 2002, pp. 301–310.
5. Shabanov P.D., 2003, «Hypoxia and antihypoxants», *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, no. 1 (9), pp. 111–121.
6. Simon M., Bourell M., 2004, «Clinical and biochemical studies of iodopathic hemochromatosis», *Metabolism of trace metal in man*, Eds, Vol. 2, pp. 82–87.
7. Shanin Yu.N., Kotiv B.N., Tsygan V.N., Iontsev V.I., 2010 «Methods for assessing the functional parameters of the circulatory system and composition body with decompensated cirrhosis of the liver», *Bulletin of the Russian Academy of Military Medicine*, no. 4, pp. 216–221.

Рецензенты:

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Сысоев В.Н., д.м.н., профессор кафедры психофизиологии ВМедА им. С.М. Кирова.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 616. 314. 18 – 002 – 05. 3. 2 – 07 – 08

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТОВ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ

Шевченко О.Л., Антонова А.А.

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Хабаровск, e-mail: pavel.sh@mail.ru

В связи с высокой распространенностью ($70 \pm 2,9\%$) и интенсивностью ($2,9 \pm 0,2$) пульпита временных зубов у детей необходим выбор метода лечения с целью предупреждения развития осложнений и преждевременной их потери. Развитие хронического гранулирующего периодонтита после девитальной ампутации через месяц составляет $17,4 \pm 1,4\%$; через 1 год после лечения – в $29 \pm 1,1\%$ случаев. Положительный результат лечения с применением препарата «Пульпевит № 3» – формокрезол отмечен у $95 \pm 2,7\%$ пациентов. По предварительным клиническим данным «Пульподент» и «Pulprotес» эффективны в 99% при проведении витальной ампутации. Все это диктует необходимость замены девитальных методов на витальные при лечении пульпитов временных зубов у детей.

Ключевые слова: временные зубы, пульпит, формокрезол, витальная ампутация

THE PROBLEM OF CHOICE OF THE TREATMENT METHOD PULPITISES OF TEMPORARY TEETH

Shevchenko O.L., Antonova A.A.

Far East state medical university, Khabarovsk, e-mail: pavel.sh@mail.ru

Due to the high prevalence ($70\% \text{ of } \pm 2,9\%$) and intensity ($2,9 \pm 0,2$) a pulpitis of temporary teeth at children the choice of a method of treatment for the purpose of the prevention of development of complications and their premature loss is necessary. Development of chronic granulating periodontitis after devital amputation by month reaches $17,4\% \text{ of } \pm 1,4\%$; by year after reaches treatment in $29\% \text{ of } \pm 1,1\%$ of cases. The positive result of treatment with preparation application formokrezol is occurred in $95\% \text{ of } \pm 2,7\%$ of patients. According to preliminary clinical data «Pulpodent» and «Pulprotес» is effective in 99% at carrying out vital amputation. All of the above points to the need of replacement of devital methods on vital at treatment of pulpitis of temporary teeth.

Keywords: temporary teeth, pulpitis, formokrezol, vital pulpotomy

В настоящее время в России распространенность кариеса временных зубов у детей до 6 лет варьирует от 30 до 87% и сохраняется тенденция к росту интенсивности заболевания [2, 3]. Проблема лечения осложненного кариеса (пульпита) является одной из главных в практике детской стоматологии. Основная задача при лечении пульпита временных зубов – сохранение их до физиологической смены и предотвращение возникновения возможных осложнений, способных негативно влиять на зачатки постоянных зубов [3, 4].

В Российской Федерации и на Дальнем Востоке в детской стоматологии девитальная ампутация с применением резорцин-формалиновой пасты при лечении пульпитов временных зубов применяется в 43–97% случаев [1, 2, 5].

Несмотря на то, что данный метод широко используется и в лечении постоянных зубов с несформированными корнями, около 80% осложнений возникает у детей в возрасте 5–6 лет в молочных зубах [1, 2, 4, 5]. Поэтому проблема альтернативы девитальной ампутации в настоящее время является значимой.

Целью исследования явилось обоснование выбора ампутационных методов лечения пульпитов временных зубов по результатам диспансерного наблюдения.

Материал и методы исследования

С целью изучения эффективности метода девитальной ампутации проведен ретроспективный анализ 400 медицинских карт детей в возрасте 3–8 лет.

Исследовали распространенность, интенсивность кариеса и пульпита временных зубов (кп, КПУ + кп), уровень гигиены полости рта по Грину-Вермиллиону, групповую принадлежность зуба, наиболее часто поражаемую кариесом и пульпитами, основные осложнения, возникающие в процессе и после проведения лечебных манипуляций в установленные сроки диспансерного наблюдения (1, 3, 6, 12 месяцев).

Проведено клиническое обследование и лечение детей 3, 6 лет (группы, рекомендованные ВОЗ) с применением современных препаратов «Пульпевит № 3» – формокрезол – 256 пациентов; с использованием «Пульподент» и «Pulprotес» – 73 ребенка. Лечение проводилось по стандартной методике, кратность посещений зависела от возраста, психосоматического статуса детей, состояния пульпы зуба, стадии развития корня. В процессе диспансерного наблюдения детей оценивались клинические и рентгенологические показатели зубов с целью выявления развития возможных осложнений (развитие деструктивных форм периодонтитов, патологической резорбции корней, признаков повреждения кортикальной пластинки и зачатков постоянных зубов).

Результаты исследования и их обсуждения

Распространенность кариеса временных зубов составила $83 \pm 2,4\%$ при среднем показателе КПУ + кп – $6,2 \pm 0,3$ зуба,

из них осложненные формы (пульпит) диагностируется в $70\% \pm 2,9\%$ случаев, при интенсивности поражения $2,9 \pm 0,2$ у одного ребенка. Индекс по Грину-Вермиллиону = $1,8 \pm 0,1$, что соответствует неудовлетворительной гигиене.

Временные зубы нижней челюсти поражаются в три раза чаще верхних – $76 \pm 3,0$ и $24 \pm 1,6\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Наиболее часто как на верхней ($25,4 \pm 2,0\%$), так и нижней ($50,8 \pm 3,0\%$) челюсти пульпит диагностируется на первых молярах ($p \leq 0,05$). При анализе нозологических форм хронический фиброзный пульпит диагностируется в $81 \pm 2,6\%$ случаев; обострение – в $17 \pm 1,6\%$ и хронический гангренозный и гипертрофический – в $2 \pm 0,1\%$ зубов.

При лечении пульпита временных зубов с использованием резорцин-формалиновой пасты отмечены следующие моменты: изменение цвета твердых тканей зуба до розового; тор-

можение естественной или преждевременная резорбции корней; большая кратность посещений.

Сравнительный анализ осложнений после использования резорцин-формалина представлен на рис. 1. Наиболее частым после девитальной ампутации является развитие хронического гранулирующего периодонтита, который определялся через месяц в $17,4 \pm 1,4\%$; через 1 год после лечения – в $29\% \pm 1,1\%$ случаев. В результате нарушения стандартной методики (недостаточное формирование доступа к устьям корневых каналов, сокращение сроков наложения девитализирующего средства и резорцин-формалиновой смеси) осложнения возникли у $7 \pm 1,7\%$ пациентов. Низкая резистентность организма и отягощенный соматический статус привели к обострению хронического гранулирующего периодонтита в $26 \pm 3,0\%$ у детей с суб- и декомпенсированной формой кариеса.

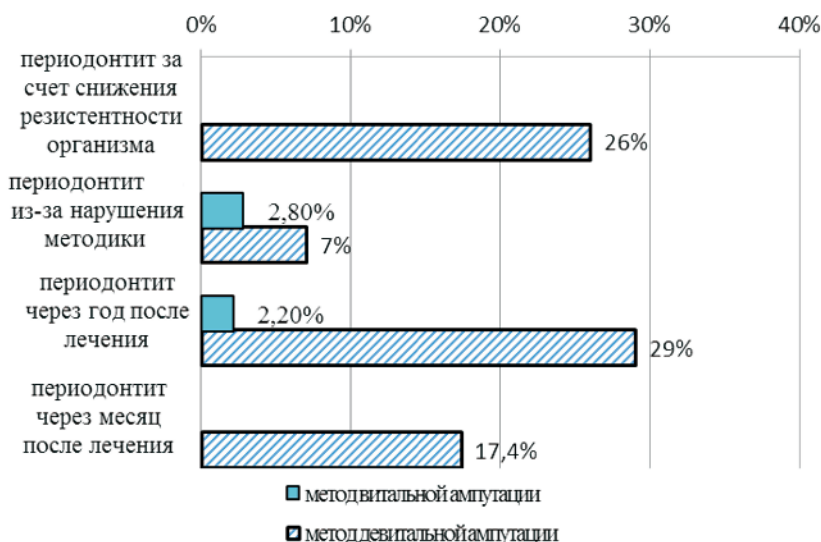


Рис. 1. Основные осложнения после лечения пульпитов временных зубов методом девитальной и витальной ампутации

У детей периодонтиты возникают как первично-хронический процесс, рентгенологическое исследование является основным критерием для оценки и прогноза состояния корня зуба. Оценка диспансерного наблюдения по рентгенологическим данным после девитального метода представлена на рис. 2 (а – нарушение формирования доступа к устьям корневых каналов, деструкция костной ткани; б – деструктивные изменения различных размеров костной ткани, повреждение кортикальной пластинки зачатка постоянного зуба, патологическая резорбция корней).

При клинической и рентгенологической оценке в сроки диспансерного наблюдения

(4,5 года) эффективность лечения с применением препарата «Пульпевит № 3» – формокрезол составила $95 \pm 2,7\%$ случаев. Только в $5 \pm 0,7\%$ случаев от общего количества пролеченных временных зубов осложнения регистрируются в виде обострения хронического гранулирующего периодонтита вследствие неоправданного расширения показаний в $2,2 \pm 0,8\%$ и у $2,8 \pm 0,9\%$ в результате нарушения стандартной методики.

При анализе рентгенологической картины после витальной ампутации нет изменений в структуре костной ткани, не отмечается резорбция корней и повреждение кортикальной пластинки зачатка постоянного зуба (рис. 3, а, б).

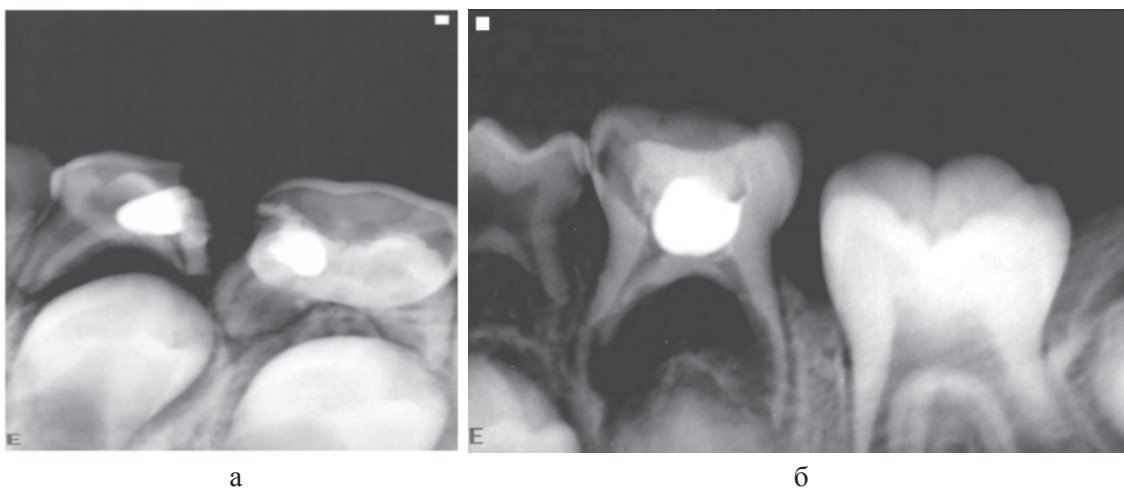


Рис. 2. (а, б). Хронический периодонтит (деструкция корней, костной ткани в области корней и фуркации)



а



б

Рис. 3 (а, б). Рентгенологическая картина витальной ампутации с применением препарата на основе формокрезола (динамика наблюдений от 3 до 12 месяцев)

Высокая эффективность метода доказывается отсутствием осложнений в сроки диспансерного наблюдения. Встает вопрос о снижении степени алергизации организма за счет применения современных препаратов.

С целью предотвращения возникновения негативных реакций при лечении пуль-

питов временных зубов, в течение 1,5 лет проводится клиническое наблюдение препаратов «Пульподент» и «Pulpotec». По предварительным клиническим данным в 99% не происходит изменение в цвете коронки зуба, отсутствуют болевые ощущения в процессе и после лечения пуль-

пита; рентгенологически не отмечается деструкции костной ткани, патологической резорбции корней и повреждения зачатка постоянного зуба.

Заключение

В связи с высокой распространенностью пульпитов временных зубов, большим количеством осложнений после девитальных методов лечения, способствующим преждевременному удалению и повреждению зачатков постоянных зубов, остро встает вопрос об изменении приоритетов в лечении пульпитов у детей. Таким образом, необходима замена девитальных методов на витальные с применением современных препаратов с целью сохранения временных зубов до физиологической смены, формированию окклюзии, последовательного прорезывания постоянных зубов, снижения возникновения осложнений со стороны зубочелюстной системы и всего организма в целом.

Список литературы

1. Гахва С.М. Ошибки и осложнения, возникающие при лечении хронического пульпита временных зубов у детей // *Стоматология*. – 2010. – № 2. – С. 7–8.
2. Ключникова О.Н. Осложнения при лечении пульпита у детей // *Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера: сборник научных статей межрегиональной научно-практической конференции*. – Якутск, 2011. – С. 298–302.
3. Самохина В.И. Повышение эффективности лечения хронического пульпита во временных зубах у детей пульпосберегающими методами: дис... канд. мед. наук. – Омск, 2006. – 222 с.
4. Сунцов В.Г. Новые подходы в терапии осложненного кариеса временных зубов // *Стоматология детского возраста и профилактики: материалы VI научно-практической конференции с международным участием*. – М.- СПб.: Изд-во, 2010. – С. 221–224.

5. Huth K. Pulpotomy in primary teeth // *Materials of the Congress of the International Association of Paediatric Dentistry in Munich (Germany)*. – 2009.

6. Welbury R.R. *Pediatric Dentistry* // Oxford University Press. – 2005. – P. 443.

References

1. Gzhva S.M. Oshibki i oslozhneniya, vznikajuwie pri lechenii hronicheskogo pul'pita vremennyh zubov u detej, *Stomatologija*, 2010, no. 2, pp. 7–8.

2. Kljushnikova O.N. Oslozhnenija pri lechenii pul'pita u detej, *Sbornik nauchnyh statej mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya stomatologii v uslovijah severa» (Collected articles interregional scientific-practical conference «Actual problems and perspectives of dentistry in the North»)*: Yakutsk, 2011, pp. 298–302.

3. Samohina V.I. Povyshenie jeffektivnosti lechenija hronicheskogo pul'pita vo vremennyh zubah u detej pul'posberegajuwimi metodami: dis... kand. med. Nauk, Omsk, 2006, p. 222.

4. Suncov V.G. Novye podhody v terapii oslozhnennogo kariesa vremennyh zubov, *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktiki. Materialy VI nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem (Pediatric dentistry and prevention. VI materials science and practical conference with international participation)*, M. S-Peterburg: Publication, 2010, pp. 221–224.

5. Huth K. Pulpotomy in primary teeth, *Materials of the Congress of the International Association of Paediatric Dentistry in Munich (Germany)*, 2009.

6. Welbury R.R. *Pediatric Dentistry*, Oxford University Press, 2005, pp. 443.

Рецензенты:

Данилова М.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детской стоматологии и ортодонтии. Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь;

Юркевич А.В., д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии. ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздравсоцразвития России, г. Хабаровск.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 616.342-002-036-053.2:616-002.153-07

УРОВЕНЬ ТРЕФОИЛОВЫХ ПЕПТИДОВ (TFF-1 И TFF-2) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

¹Шестопалов А.В., ¹Трофименко О.В., ²Шестопалова М.А.

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;

²МБУЗ «Городская больница № 20», Ростов-на-Дону, e-mail: gb20@aanet.ru

В настоящей работе обследовано 87 детей в возрасте от 8 до 15 лет. Общую клиническую группу (ОКГ) составили 65 детей с кислотозависимыми заболеваниями, из них 33 ребенка с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ПГД) и 32 ребенка с хроническим эрозивным гастродуоденитом (ЭГД). Группу сравнения составили 22 ребенка I–II групп здоровья, сопоставимые по возрасту и полу общей клинической группе. У детей с поверхностным гастродуоденитом установлено достоверное снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой. Группа детей с эрозивным гастродуоденитом характеризовалась достоверно повышенным уровнем TFF-2 в сыворотке крови. При эрозивных поражениях слизистой оболочки отмечается достоверно повышенный уровень TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови относительно показателей детей с поверхностными гастродуоденитами.

Ключевые слова: семейство трефоиловых факторов (TFF), трефоиловый пептид-1 (TFF-1), трефоиловый пептид-2 (TFF-2), хронический поверхностный гастродуоденит (ПГД), хронический эрозивный гастродуоденит (ЭГД)

LEVEL TREFOIL PEPTIDES (TFF-1 AND TFF-2) IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

¹Shestopalov A.V., ¹Trofimenko O.V., ²Shestopalova M.A.

¹The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;

²City Hospital №20, Rostov-on-Don, e-mail: gb20@aanet.ru

In these paper 87 children aged 8 to 15 years were examined. General clinical group (GCG) consisted of 65 children with gastroduodenitis, including 33 children with chronic superficial gastroduodenitis (CGS) and 32 patients with chronic erosive gastroduodenitis (CEG). Control group consisted of 22 children I–II health groups. The level of TFF-1 was significantly lower in the serum of blood with superficial gastroduodenitis in compare with control group. The level of TFF-2 was significantly higher in serum of blood at children with erosive gastroduodenitis. The levels of TFF-1 and TFF-2 were significantly higher in serum of blood at children with erosive gastritis in compare with superficial gastroduodenitis.

Keywords: trefoil peptide 1 (TFF-1), trefoil peptide 2 (TFF-2), trefoil factor family (TFF), chronic gastro superficial (CGS), chronic erosive gastro (CEG)

В структуре общей заболеваемости у детей отмечается высокая распространенность заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Хронический гастродуоденит, часто начинаясь в дошкольном и школьном возрасте, имеет в дальнейшем рецидивирующее и прогрессирующее течение. В связи с этим, в клинической практике нередко возникает необходимость воздействия на процессы регенерации в гастродуоденальной зоне.

В патогенезе хронического гастродуоденита важное значение имеют недавно открытые компоненты мукозального иммунитета – трефоиловые факторы (TFF). К семейству трефоиловых факторов относится группа пептидов, синтезирующихся и выделяющихся наряду с муцинами, клетками мукозального эпителия [9]. Взаимодействуя с муцинами, они формируют так называемый защитный мукозальный барьер и способствуют процессу реституции [3].

У человека идентифицированы три трефоиловых фактора: TFF-1 (или PS2), TFF-2 (или спазмолитический полипептид SP)

и TFF-3 (или кишечный полипептид ITF) [5]. TFF-1 синтезируется, главным образом, в желудочных ямках антрального отдела желудка, где открываются устья ветвящихся трубчатых желез, в то время как TFF-2 вырабатывается как клетками слизистой желудка, так и железами двенадцатиперстной кишки – клетками Бруннера [4]. Экспрессия TFF-3 осуществляется бокаловидными клетками в тонком и толстом кишечнике [8]. Все трефоиловые пептиды существенно замедляют рост опухолевых клеток. Эти вещества чрезвычайно устойчивы к действию протеолитических ферментов и оказывают мощное регуляторное воздействие, находясь в просвете желудочно-кишечного тракта. Продукция трефоиловых факторов многократно возрастает при образовании дефекта эпителиального пласта при ряде хронических воспалительных заболеваний, в том числе при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, язве желудка, холецистите, панкреатите и др. [2, 7, 10].

Однако диагностическая значимость их исследования у детей до настоящего вре-

мени не определена. Кроме того, фрагментарность исследования не позволяет сделать вывод о влиянии характера поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на содержание данных факторов в сыворотке крови и слюне пациентов.

Цель исследования – исследовать уровень трефоиловых пептидов (TFF-1 и TFF-2) в сыворотке крови и слюне у детей с хроническими гастродуоденитами и оценить их диагностическую значимость.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе обследовано 87 детей в возрасте от 8 до 15 лет.

Общую клиническую группу (ОКГ) составили 65 детей с кислотозависимыми заболеваниями, из них 33 ребенка с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ПГД) и 32 ребенка с хроническим эрозивным гастродуоденитом (ЭГД). Группу сравнения составили 22 ребенка I–II групп здоровья, сопоставимые по возрасту и полу общей клинической группе.

Пациенты были включены в исследование на основании информированного согласия всех родителей, дети которых принимали участие в исследовании.

Забор крови проводили в утренние часы натощак с применением вакуумной системы (Vacutainer). Концентрацию TFF-1 и TFF-2 определяли в сыворотке крови и слюне методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем производства BioVendor (USA).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики по критериям Стьюдента, Манна-Уитни, Спирмена, Пирсона. Результаты исследования представлены в виде средней и стандартной ошибки средней. Критерием достоверности различий являлся уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных (табл. 1) в ОКГ группе детей отмечалось снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови относительно кон-

трольной группы на 19,40%, что носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). В группе детей с ПГД отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня TFF-1 относительно контрольной группы и группы детей с ЭГД на 46,26 и 49,29% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1
Содержание TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови у детей с хроническими гастродуоденитами

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл	Содержание TFF-2, нг/мл
	М ± m	М ± m
Контроль	0,67 ± 0,11	4,29 ± 0,66
ОКГ	0,54 ± 0,06*	4,82 ± 0,33
ПГД	0,36 ± 0,01*	4,17 ± 0,19
ЭГД	0,71 ± 0,12**	5,65 ± 0,66**

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$).

При этом в группе детей с ЭГД отмечалось достоверно повышенный уровень TFF-2 в сыворотке крови относительно контрольной группы и ПГД на 24,07 и 26,19% соответственно ($p < 0,05$).

При более детальном анализе данных, с учетом половой принадлежности детей (табл. 2), отмечались ранее выявленные закономерности в содержании TFF-1 в сыворотке крови у детей с поверхностными и эрозивными гастродуоденитами.

Вместе с тем, особое внимание обращает на себя тот факт, что в группе девочек с ЭГД отмечалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня TFF-1 относительно группы мальчиков на 19,23% ($p < 0,05$).

Таблица 2
Содержание TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови у детей с хроническими гастродуоденитами в зависимости от пола

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл		Содержание TFF-2, нг/мл	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
Контроль	0,70 ± 0,1	0,62 ± 0,16	4,26 ± 2,92	4,35 ± 0,14
ОКГ	0,57 ± 0,12*	0,49 ± 0,04*	5,12 ± 0,54	4,42 ± 0,26
ПГД	0,35 ± 0,02*	0,37 ± 0,03*	4,31 ± 0,29	4,03 ± 0,26
ЭГД	0,78 ± 0,22**▲	0,63 ± 0,06**	5,94 ± 1,00	5,13 ± 0,44

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$);

▲ – различия статистически значимы между мальчиками и девочками соответствующей группы ($p < 0,05$).

Подобных различий в показателях TFF-2 в сыворотке крови не наблюдалось.

При анализе данных (табл. 3) содержания TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими поверхностными и эрозивными гастродуоденитами статистически значимых изменений не наблюдалось.

Таблица 3

Содержание TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими гастродуоденитами

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл	Содержание TFF-2, нг/мл
	М ± m	М ± m
Контроль	4,11 ± 0,53	3,59 ± 0,85
ОКГ	3,96 ± 0,57	3,21 ± 0,41
ПГД	3,81 ± 0,65	3,48 ± 0,55
ЭГД	4,17 ± 1,03	2,86 ± 0,63

Однако при анализе этих результатов с учетом половой принадлежности детей (табл. 4) отмечались статистически значимые отличия показателей между мальчиками и девочками.

В группе девочек с ПГД отмечалось достоверное снижение в слюне уровня TFF-1, относительно девочек с ЭГД и контрольной группы на 54,05 и 40,92% соответственно ($p < 0,05$).

Вместе с тем, особое внимание обращает на себя тот факт, что в группе мальчиков с ЭГД уровень TFF-1 в слюне был значительно ниже относительно группы девочек на 54,80% ($p < 0,05$).

В ходе изучения содержания TFF-2 в слюне у детей с хроническими поверхностными и эрозивными гастродуоденитами в зависимости от половой принадлежности детей статистически значимых изменений не наблюдалось.

Таблица 4

Содержание TFF-1 и TFF-2 в слюне у детей с хроническими гастродуоденитами в зависимости от половой принадлежности

Группы пациентов	Содержание TFF-1, нг/мл		Содержание TFF-2, нг/мл	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
Контроль	3,53 ± 0,50	5,18 ± 1,15	4,08 ± 1,09	2,46 ± 1,25
ОКГ	3,79 ± 0,66	4,20 ± 1,02	3,33 ± 0,68	3,06 ± 0,35
ПГД	4,56 ± 1,20	3,06 ± 0,50*	3,63 ± 1,03	3,34 ± 0,46
ЭГД	3,01 ± 0,52 [▲]	6,66 ± 2,97**	3,03 ± 0,96	2,56 ± 0,52

Примечания:

* – статистически значимы различия показателей TFF-1 в группе девочек относительно контрольной группы ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы в сравнении с ПГД ($p < 0,05$);

[▲] – различия статистически значимы между мальчиками и девочками соответствующей группы ($p < 0,05$).

Таким образом, у детей с хроническими гастродуоденитами отмечается достоверное снижение содержания TFF-1 в сыворотке крови, что, вероятно, свидетельствует о выраженности хронического воспалительного процесса, протекающего в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Судя по всему, изменения в системе трефоиловых факторов зависят от характера поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

При поверхностном гастродуодените у детей отмечается снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови. Учитывая тот факт, что TFF-1, наряду с муцинами (MUC5AC) [6], экспрессируется гликобразующими клетками поверхностного эпителия, можно предположить, что достоверное снижение уровня TFF-1 в сыворотке крови у детей с поверхностными гастродуоденитами может быть связано со снижением защитных механизмов поверхностного эпителия. При эрозивных

гастродуоденитах у детей отмечался повышенный уровень TFF-2 в сыворотке крови. Показатели TFF-2, экспрессирующегося наряду с муцинами (MUC 6) [6], локализация которого определяется в более глубоких слоях мукозального эпителия, а именно в слизи, содержащейся в шейке желез, сопровождающиеся более высокими показателями TFF-2, вероятно, свидетельствуют о повреждении более глубоких слоев мукозального барьера, затрагивая при этом железистый слой эпителиальных клеток.

Значительное повышение TFF-1 в слюне у девочек с эрозивными гастродуоденитами, вероятно, свидетельствует о различном влиянии андрогенов и эстрогенов на функционирование защитных механизмов мукозального эпителия.

Заключение

Таким образом, поверхностный гастродуоденит характеризуется достоверным

снижением уровня TFF-1 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

Эрозивный гастродуоденит характеризуется достоверно повышенным уровнем TFF-2 в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой.

При эрозивных поражениях слизистой оболочки отмечается достоверно повышенный уровень TFF-1 и TFF-2 в сыворотке крови относительно показателей детей с поверхностными гастродуоденитами.

Список литературы

1. Баранов А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 102–108.
2. Hauser F., Poulosom R., Chinery R., Rogers L.A., Hanby A.M., Wright N.A., Hoffman W. hP1.B, a human P – domain peptide homologous with rat intestinal trefoil factor, is expressed also in the ulcer-associated cell lineage and the uterus. – Proc Nat Acad Sci USA, 1993. – T. 90. – P. 6961–6965.
3. Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62. – P. 2932–2938.
4. Jeffrey G.P., Oates P.S., Wang T.C., Babyatsky M.W., Brand S.J. Spasmolytic polypeptide: a trefoil peptide secreted by rat gastric mucous cells. – Gastroenterology, 1994. – Vol. 106. – P. 336–345.
5. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., Calatayud S., Esplugues J.V., Barchina M.D. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1 // FASEB J. – 2010. – Vol. 24. – P. 136–145.
6. Ota H., Harada O., Uehara T., Hayama M., Ishii K. Aberrant Expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and Their Diagnostic Value in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasi // American Journal of Clinical Pathology. – 2011. – Vol. 135. – P. 253–261.
7. Park J., Crews A.L., Adler K.B. Secretion Of Trefoil Factor Family (TFF) Peptides And Mucins By Human Airway Epithelial Cells In Vitro // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185. – A. 4301.
8. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family // Proc Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 11017–11021.
9. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 721–732.
10. Wright N.A., Poulosom R., Stamp G., van Norden S., Sarraf C., Elia G., Ahnen D., Jeffery R., Longcroft J. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 12–20.

References

1. Baranov A.A. Aktualnye voprosy detskoj gastroenterologii // Jeksperim. i klinich. gastroenterologija. 2008. no. 1. pp. 102–108.
2. Hauser F., Poulosom R., Chinery R., Rogers L.A., Hanby A.M., Wright N.A., Hoffman W. hP1.B, a human P – domain peptide homologous with rat intestinal trefoil factor, is expressed also in the ulcer-associated cell lineage and the uterus. Proc Nat Acad Sci USA 1993. T. 90. pp. 6961–6965.
3. Hoffmann W. Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. Cell. Mol. Life Sci., 2005. Vol. 62. pp. 2932–2938.
4. Jeffrey G.P., Oates P.S., Wang T.C., Babyatsky M.W., Brand S.J. Spasmolytic polypeptide: a trefoil peptide secreted by rat gastric mucous cells. Gastroenterology 1994. Vol. 106. pp. 336–345.
5. Ortiz-Masiá D., Hernández C., Quintana E., Velázquez M., Cebrián S., Riaño A., Calatayud S., Esplugues J.V., Barchina M.D. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1. FASEB J. 2010. Vol. 24. pp. 136–145.
6. Ota H., Harada O., Uehara T., Hayama M., Ishii K. Aberrant Expression of TFF1, TFF2, and PDX1 and Their Diagnostic Value in Lobular Endocervical Glandular Hyperplasi // American Journal of Clinical Pathology 2011. Vol. 135. pp. 253–261.
7. Park J., Crews A.L., Adler K.B. Secretion Of Trefoil Factor Family (TFF) Peptides And Mucins By Human Airway Epithelial Cells In Vitro. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 185. pp. 4301.
8. Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family. Proc Natl. Acad. Sci. USA 1991. Vol. 88: pp. 11017–11021.
9. Taupin D., Podolsky D. K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003. Vol. 4. pp. 721–732.
10. Wright N.A., Poulosom R., Stamp G., van Norden S., Sarraf C., Elia G., Ahnen D., Jeffery R., Longcroft J. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1993. Vol. 104. pp. 12–20.

Рецензенты:

Погорелова Т.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела медико-биологических проблем ФГБУ «РНИИАП» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Ростов-на Дону;

Шкураг Т.П., д.б.н., профессор, директор, заведующая лабораторией НИИ биологии ЮФУ, г. Ростов-на Дону.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 6181-076 -011

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

¹Ширалиева Р.К., ²Гурбанова Г.М., ³Рагимова Н.Д.

¹*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку;*

²*Больница детской неврологии, Баку;*

³*Научно-исследовательский институт педиатрии, Баку*

Полученные данные показали особенности поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных детей с внутриутробными ДНК-вирусными инфекциями (цитомегаловирусной, герпесвирусной) различного гестационного возраста. В соответствии с задачами настоящей работы всего обследовано 132 недоношенных детей различного гестационного возраста, а также их матерей. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у недоношенных детей с вирусно-вирусной ассоциацией возбудителей (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) отмечались более тяжелые неврологические нарушения: чаще встречался вегето-висцеральный (17,2%), судорожный синдромы (24,1%), длительнее сохранялся синдром угнетения ЦНС (79,5%). Наиболее часто имели место признаки внутриутробного поражения головного мозга в виде: гиперэхогенных включений в паренхиме мозга (79,3%), усиления эхогенности в перивентрикулярной области (72,4%), вентрикуломегалии (31%) и вентрикулита (41,7%).

Ключевые слова: центральная нервная система, ДНК-вирусные инфекции, внутриутробное поражение

FEATURES PERINATAL OF DEFEAT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF PREMATURE INFANTS WITH PRE-NATAL VIRUS INFECTIONS

¹Shiraliyeva R.K., ²Gurbanova G.M., ³Raqimova N.D.

¹*Azerbaijan State institute of improvement of doctors of A. Alieva, Baku;*

²*Hospital Childrens neurology, Baku;*

³*Scientific-research Institute of Pediatrics, Baku*

The obtained data have shown features of defeat of the central nervous system (CNS) of premature infants affected with intro-uteri DNA virus infections (Cytomegalovirus, herpes virus) with different gestation ages. According to the objectives of the current study 132 premature infants with different gestation ages, as well as mothers were investigated. Results of the spent researches allow to draw a conclusion, severe neurological disturbances, in particular vegetal-visceral (17,2%), seizure syndrome (24,1%) sustained repressive syndrome of the CNS (79,5%) were prevalently noted in premature infants affected with association of virus-virus causative agent (Cytomegalovirus, herpes simplex virus). Most frequently signs of cerebral damages were noted with intro-uteri infections, in particular hyperechogenic inclusions in brain parenchyma (79,3%), increased echogenicity of paraventricular areas (72,4%), ventriculomegalies(31%) and ventriculitis (41,7%).

Keywords: the central nervous system, DNA – virus infections, pre-natal defeat

Внутриутробные герпесвирусные инфекции играют ключевую роль в структуре перинатальной, младенческой заболеваемости и смертности, их частота не имеет тенденции к снижению [1, 3, 6]. Достоверных данных об истинной распространенности ВУИ нет, однако, согласно данным ряда исследователей, инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных и 70% – у недоношенных новорожденных. Внутриутробные вирусные инфекции могут привести к антенатальной гибели плода, самопроизвольному выкидышу, перинатальной смертности и невынашиванию беременности [2, 4]. Наиболее подвержены повреждающему действию инфекции на головной мозг недоношенные новорожденные в силу морфофункциональной незрелости. [5, 8, 9]. Учитывая то, что при условии ранней и достоверной диагностики церебральных поражений у недоношенных, исходы генерализованных неонатальных ин-

фекций могут быть изменены в позитивную сторону, данное исследование имеет важное значение в педиатрической практике.

Цель работы: основной целью настоящего исследования явилось изучение особенностей поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с внутриутробными ДНК-вирусными инфекциями (цитомегаловирусной, герпесвирусной) различного гестационного возраста.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в период 2008–2011 гг. в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии им. К.Я. Фараджевой. Недоношенные дети поступали в стационар НИИ Педиатрии из родильных домов г. Баку и районов Азербайджана. Всего обследовано 270 недоношенных детей различного гестационного возраста. Исходя из выбранных критериев, недоношенные дети по гестационному возрасту были разделены на 2 подгруппы:

подгруппа А – недоношенные дети со сроком гестационного возраста 32–37 недель (68 детей). Подгруппа В – недоношенные дети со сроком гестационного возраста 29–31 неделя (34 детей).

На основании нижеследующих критериев в исследование включены: недоношенные дети с гестационным возрастом до 37 недель; масса тела при рождении не более 2500 г; поступление в отделения анестезиологии реанимации и интенсивной терапии и для недоношенных детей в течение первых 3–5 суток жизни; наличие неврологической симптоматики. На основании полученных данных и с учетом гестационного возраста недоношенные дети были подразделены на 3 соответствующие группы:

I группа – недоношенные дети с ЦМВИ в количестве $n = 41$ (подгруппы А ($n = 27$) и В ($n = 14$)).

II группа – недоношенные дети с ГВИ в количестве $n = 32$ (подгруппы А ($n = 21$) и В ($n = 11$)).

III группа – недоношенные дети со смешанной вирусной инфекцией (ЦМВИ + ГВИ) в количестве $n = 29$, подгруппы А ($n = 20$) и В ($n = 9$)).

IV группа – условно-здоровые недоношенные с гестационным возрастом 32–36 недель ($n = 30$).

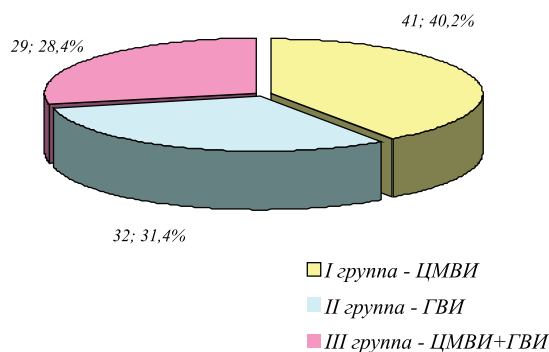
Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы исследования: клинические, инструментальные, биохимические, иммунологические, серологические, молекулярно-биологические. Всем новорожденным проводилась нейросонография в первые двое суток пребывания в стационаре, т.е. на 1–7 сутки жизни. Определялся кровоток по передней мозговой артерии. Эхографическое исследование проводилось на аппаратах «Medison X6», «Aloka SSD-1400» с микроконвексным линейным датчиком 5 МГц. Наряду с системным клиническим наблюдением и дополнительными методами обследования проводился комплекс специфических методов исследования. Диагностику ВУИ осуществляли методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), реакцией непрямой иммунофлюоресценции, методом иммуноферментного анализа (ИФА), определяя уровень специфических к ЦМВИ, ГВИ антител М и G класса. Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера-Стьюдента, критерия хи-квадрат и критерия У-Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

У 102 ($37,8 \pm 3,0\%$) детей была выявлена внутриутробная вирусная инфекция, из них у 41 (40,2%) детей была выявлена ЦМВИ, у 32 (31,4%) детей – ГВИ, у 29 недоношенных, что составило 28,4%, выявлена смешанная вирусная инфекция (ЦМВИ + ГВИ) (рисунок).

Для установления факторов риска возникновения перинатальных поражений ЦНС у недоношенных новорожденных был проведен ретроспективный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза 132 матерей. В результате обследования было выявлено, что наиболее значимыми факторами риска реализации внутриутробной инфекции, способствующими рождению недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, являются

отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, медицинские аборт в анамнезе женщины (85,2%), воспалительные заболевания репродуктивной системы (42,2%), экстрагенитальная патология (57%). Высокая частота неблагоприятного преморбидного фона, осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, сочетается с высокой частотой осложненного течения беременности и родов: угроза прерывания беременности (32,4%), гестоз (27,5%), анемия (40,2%).



Частота выявления внутриутробных вирусных инфекций у недоношенных детей

Новорожденные с цитомегаловирусной и со смешанной инфекцией в частотности со сроком гестации 29–31 неделя чаще имели дыхательные расстройства тяжелой степени, чаще находились на ИВЛ и в реанимационном отделении. При анализе неврологического статуса наиболее часто у недоношенных детей при вирусных инфекциях у 75 ($73,5 \pm 4,4\%$) выявлено перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС; в I-й группе $68,3 \pm 7,3\%$; во II-й $81,2 \pm 6,9\%$; в III-й $72,4 \pm 8,3\%$ соответственно. Легкая степень перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС при внутриутробных вирусных инфекциях клинически проявлялась синдромом угнетения, в некоторых случаях у недоношенных наблюдалось гипервозбудимость с легким гипертензионным синдромом. Легкая степень перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС наблюдалась у 18 недоношенных детей, что составило $17,6 \pm 3,8\%$ от общего количества исследованных недоношенных детей (102) с внутриутробными вирусными инфекциями. Средняя степень тяжести выявлена у 22 ($21,6 \pm 14,1\%$) недоношенных детей. В клинической картине наблюдались синдром угнетения, периодическое апноэ, судороги, вегетовисцеральные нарушения, гипотония. У некоторых детей отмечались гипервозбудимость, гипертензионный синдром. При тяжелой степени, наблюдаемой у 35 ($34,3 \pm 4,3\%$) недоношенных с перинатальным гипоксическо-ишемическим

поражением ЦНС, при вирусных инфекциях клинически отмечались: синдром угнетения; у некоторых детей – ступор; также отмечались приступы апноэ; судороги; гипотония, гипертензионный синдром; наблюдались вегетовисцеральные нарушения. У 25 (24,5 ± 4,3%) детей был отмечен синдром повышенной возбудимости, достоверно чаще наблюдаемый у детей с ЦМВИ и со смешанной вирусной инфекцией (22,0 ± 6,5 и 34,5 ± 8,8% соответственно).

Синдром угнетения отмечался у 75 недоношенных детей, что составило 73,5 ± 4,4% случаев; чаще наблюдаемый у детей I группы 85,4 ± 5,5% ($\chi^2 = 4,62$; $p < 0,05$). Синдром мышечной дисфункции достоверно чаще регистрировался у детей II группы 34,4 ± 8,4 ($\chi^2 = 3,96$; $p < 0,05$) и III группы 51,7 ± 9,3% ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,01$) случаев по отношению к недоношенным детям контрольной группы (10,5 ± 5,5%). Гипертензионный синдром достоверно чаще наблюдался у недоношенных со смешанной вирусной инфекцией (37,9 ± 9,0%) по сравнению с недоношенными с контрольной группы ($X^2 = 6,67$; $p < 0,01$). В клинической картине отмечались общее беспокойство, напряжение и пульсация большого родничка (3,0×3,0 см), нарушение сна, усиление мышечного тонуса, гипертонус в нижних конечностях. Для недоношенных было характерно и наличие судорожного синдрома. Судороги носили преимущественно фокальный или мультифокальный характер. Судороги отмечались у детей со смешанной инфекцией 24,1 ± 7,8%, тогда как у детей с ЦМВИ наблюдалось в 9,8 ± 4,6% случаев, с ГВИ в 12,5 ± 5,8% случаев. В ряде случаев у детей наблюдался вегето-висцеральный синдром. У недоношенных детей III группы частота встречаемости 17,2 ± 7,0%; 7,3 ± 4,1% в I и 6,3 ± 4,3% во II группе соответственно.

Нейросонографическое исследование, проведенное в качестве скрининга при поступлении в отделение всем новорожденным, показало, что наиболее часто у недоношенных на нейросонограмме встречалось усиление эхогенности в перивентрикулярной области – 76 (74,5 ± 4,3%), которое в дальнейшем необходимо было дифференцировать между проявлением перивентрикулярного отека или перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Согласно нашим исследованиям, повышенная эхогенность перивентрикулярных зон, наиболее часто встречалась IA – 88,9 ± 6,0% ($\chi^2 = 11,0$; $p < 0,001$), III A – 80,0% ± 8,9% ($\chi^2 = 6,62$; $p < 0,05$).

Гиперэхогенные включения в паренхиме мозга были обнаружены у 74,5 ± 4,5% недоношенных. Они варьировали от еди-

ничных до множественных и описаны как нейросонографическая картина «звездного неба». Часто гиперэхогенные включения у недоношенных новорожденных обнаруживались в области зрительных бугров. Реже встречался глиоз стриальных сосудов – «гусиная лапка», который клинически проявлялся синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Гиперэхогенные включения в паренхиме мозга, включающие в себя и минерализационную васкулопатию в области базальных ганглиев, наиболее часто отмечалось с новорожденных с микст-инфекцией (80,0; 77,8%), в группе у недоношенных с ЦМВИ (88,8 и 78,6%). Патологические нейросонографические признаки в изолированной форме встречались редко, в основном, наблюдались множественные структурные повреждения мозговой ткани. Наиболее часто в 45,4% гиперэхогенные включения сочетались с ПВО, реже с ветрикуломегалией – 4,8%. Перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) различной степени тяжести обнаружены у 39 (38,2 ± 4,8%) ($X^2 = 6,54$; $p < 0,05$) новорожденных. Расширение рогов боковых желудочков (ветрикуломегалия), которые сопутствуют перивентрикулярным кровоизлияниям II и III степени, обнаружены у новорожденных (таблица).

Ветрикуломегалия различной степени тяжести, вплоть до гидроцефалии, чаще была диагностирована у новорожденных III В группы (25,0 ± 9,7%; 44,4 ± 16,6%) и I В группы (%) и II В (%). Вентрикулит у недоношенных в качестве изолированного нейросонографического признака не встречался, так как это проявление генерализованного инфекционного процесса (менингоэнцефалита). У 21,6 ± 4,1% (22) недоношенных вентрикулиты развились на фоне ПВК II–III степени. Вентрикулит наиболее часто встречался у новорожденных с Микст (ЦМВИ + ГВИ) (30,0 ± 10,2%; 66,7 ± 15,7%).

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что метод нейровизуализации – нейросонография у недоношенных новорожденных является высокочувствительным вспомогательным методом диагностики ВУИ с поражением головного мозга, позволяющий определить наиболее тяжелые структурные повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных с вирус-вирус ассоциацией возбудителей (ЦМВИ + ГВИ) и новорожденных с ЦМВИ. Врожденные генерализованные инфекции ДНК-вирусной этиологии у детей с низким гестационным возрастом протекают тяжелее и клинически манифестируются

в 3-х и более системах организма (дыхательной, ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной), что связано со степенью зрелости организма. Широкий спектр церебральной патологии у обследованных недоношенных новорожденных, вероятно, обусловлена нейроанатомическими и нейрофизиологическими особенностями, функциональной незрелостью головного мозга. По-видимому, генерализация внутриутробной инфекции у недоношенных детей связана с незрело-

стью подкорковых структур, а также низкой степенью защищенности от инфекционных заболеваний. Предложенный комплексный подход (сочетание клинических признаков внутриутробной инфекции, результатов нейросонографии) позволит уже в первые десять дней жизни ребенка предположить наличие деструктивного процесса в головном мозге, позволяющего заблаговременно определять тактику лечения и наблюдения младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы.

Нейросонограмма недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями

Нейросонографические данные	I группа ЦМВИ		II группа ГВИ		III группа (ЦМВИ + ГВИ)		Контрольная группа n = 30
	A n = 27 абс. %	B n = 14 абс. %	A n = 21 абс. %	B n = 11 абс. %	A n = 20 абс. %	B n = 9 абс. %	
Гиперэхогенные включения	24(88,8 ± 6,0%)*	11(78,6 ± 11,0%)	11(52,4 ± 10,9%)	7(63,6 ± 14,5%)	6(80,0 ± 8,9%)*	7 (77,8 ± 13,9%)	13 (43,3 ± 9,0%)
Повышение перивентрикулярной области	24(88,6 ± 6,0%)*	11(78,6 ± 11,0%)*	16 76,2 ± 9,3%*	8 72,7 ± 13,4%	12 60,0 ± 11,0%	9 100%**	13 (43,3 ± 9,0%)
Вентрикуломегалия	8 (29,6 ± 8,8%)	5 (35,7 ± 12,8%)	6 28,6 ± 9,9%	4 36,4 ± 14,5%	5 25,0 ± 9,7%	4 44,4 ± 16,6%	3 10 ± 5,5%
ПВК I степени	1 (3,7 ± 3,6%)	1 (3,7 ± 3,6%)	1 4,85 ± 4,6%	2 18,2 ± 11,6%	2 10 ± 6,7%	4 44,4 ± 16,6%	3 10 ± 5,5%
ПВК II степени	1(3,7 ± 3,6%)	2 14,3 ± 9,4%	3 14,3 ± 7,6%	2 18,2 ± 11,6%	6 30 ± 10,2%*	4 44,4 ± 16,6%**	1 (3,3 ± 3,3%)
ПВК III степени	1 3,7 ± 3,6%	3 21,4 ± 11,0%	3 14,3 ± 7,6%	1 9,1 ± 8,7%	1 5,0 ± 4,9%	2 22,2 ± 13,9%	0
Вентрикулит	1 3,7 ± 3,6%	4 28,6 ± 12,1%	1 4,8 ± 4,6%	4 36,4 ± 14,5%	6 30 ± 10,2%	6 66,7 ± 15,7%	0

Примечание: статистическая значимая разница с показателями контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Список литературы

- Ганковская Л.В., Макаров О.В., Ковальчук Л.В. Система цитокинов амниотической жидкости при внутриутробной инфекции // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – №4. – С. 19.
- Лешкевич Н.А. Состояние здоровья детей и перспективы развития детского здравоохранения в Москве // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т53. – №1. – С. 5–12.
- Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – 524 с.
- Максимова А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК-вирусной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 44 с.
- Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 352 с.
- Черняховский О.Б., Поляничкова О.Л., Кузнецова В.А. Внутриутробные инфекции у новорожденных с неврологическими нарушениями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №6. – С. 66.
- Damato E.J. Cytomegalovirus infection: perinatal amhlications // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2002. – Vol. 31, № 1. – P. 86–92.
- Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // J Med Virol. – 2003. – Aug; № 70(4). – P. 628–632.
- Mace M. Aserological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection inpregnant women // Prenat. Diagn. – 2004. – Vol. 24. – P. 861–863.

References

- Gankovskaja L.V., Makarov O.V., Kovalchuk L.V. Sistema citokinov amnioticheskoy zhidkosti pri vnutritrobnoj infekcii. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006. 1, no. 4, pp. 19.

- Leshkevich N.A. Sostojanie zdorovja detej i perspektivy razvitija detskogo zdavoohranenija v Moskve . Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii, 2008, T. 53, no. 1, pp. 5–12.
- Kulakov V.I., Barashnev Ju.I. Novorozhdennye vysokogo riska, novye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii. M.: GOEHAR-Media, 2007, 524 p.
- Maksutova A.K. Osobennosti sistemnogo vospalitel'nogo otveta u donoshennykh i nedo-noshennykh detej pri vrozhdennoj infekcii DNK- virusnoj etologii. Avtoref.diss.nauk. Novosibirsk , 2009, 44 p.
- Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponjatin A.E. Nevrologija nedonoshennykh detej. Moskva «MEDpress-inform» 2010, 352 p.
- Chernjakhovskij O.B., Poljanchikova O.L., Kuznecova V.A. Vnutritrobnye infekcii u novorozhdennykh s nevrologicheskimi narushenijami. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2011. no. 6, p. 66.
- Damato E.J. Cytomegalovirus infection: perinatal amhlications // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs., 2002, Vol. 31, no. 1, pp. 86–92.
- Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003 Aug; 70(4), pp. 628–632.
- Mace M. Aserological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection inpregnant women / M. Mace, L. Sissoeff, A. Rudent, L. Grangeot-Keros. Prenat. Diagn., 2004, Vol. 24, pp. 861–863.

Рецензенты:

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

Магалов Ш.И. оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики АМУ Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 24.10.2012.

УДК 616.4.5-001-03

**ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ
ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ НА ФОНЕ ДИАБЕТА**

Эргашев О.Н., Лагвилава Т.О., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В.

*Комитет по здравоохранению Ленинградской области, Санкт-Петербург;
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург*

Оценено влияние иммуномодуляторов (тималин, иммунофан, полиоксидоний, ликопид, деринат, ронколейкин) на исходы гнойно-некротических поражений кожи на фоне диабета у мелких лабораторных животных (крыс). Показано, что включение иммуностимулирующих препаратов на основе натрия дезоксирибонуклеата из молок осетровых рыб (деринат), рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкин) в состав комплексной терапии сепсиса при тяжелых гнойно-некротических процессах снижает тяжесть интоксикации, уменьшает тяжесть проявлений системного воспаления и органной дисфункции. Установлено, что двукратное введение ронколейкина повышает выживаемость животных на 50% ($p < 0,01$), т.е. в 2,6 раз. Иммуномодулирующее действие препаратов выражается в восстановлении количества и функциональной активности Т-лимфоцитов (в т.ч. увеличении Т-хелперов, уменьшении Т-супрессоров), повышении уровней иммуноглобулинов, снижении уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, иммуномодуляторы

**ASSESSMENT OF SPECIFIC PHARMACOLOGICAL ACTION
OF IMMUNOMODULATORS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY
OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN THE DEVELOPMENT
OF PURULENT-NECROTIC SKIN LESIONS ON THE BACKGROUND OF DIABETES**

Ergashev O.N., Lagvilava T.O., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V.

*Health Committee of the Leningrad region, St. Petersburg;
St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg*

The effect of immunomodulators (timalin, Immunofan, Polyoxidonium, Liko – PID derinat, roncoleukin) for all major necrotic skin lesions with diabetes in small laboratory animals (rats). It is shown that the inclusion of immuno-based preparations of sodium dezoksiribonukleata sturgeon roe (derinat), a recombinant human interleukin-2 (roncoleukin) in the complex therapy for severe sepsis, necrotic processes reduces the severity of intoxication, reduces the severity of systemic inflammation and organ dysfunction. Found that the introduction of double roncoleukine increases survivability by 50% ($p < 0,01$), ie 2,6 times. Immunomodulatory effects of drugs is expressed in restoring the number and functional activity of T-lymphocytes (including an increase of T-helper cells, T suppressor decrease) increase in immunoglobulin levels, reduced levels of circulating immune complexes.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, immunomodulators

В последнее десятилетие XX века пристальное внимание специалистов, участвующих в лечении больных сахарным диабетом (СД), обращено к гнойно-некротическим поражениям кожи при синдроме диабетической стопы (СДС). Это обусловлено ростом данного заболевания, с одной стороны, и неудовлетворенностью врачей результатами лечения – с другой [2].

Сложный многофакторный патогенез заболевания не позволяет до настоящего времени найти достаточно адекватные методы консервативного и хирургического лечения синдрома диабетической стопы. Отмечается пролонгация фазы воспаления с преобладанием процессов экссудации, приводящих к увеличению объема вторичного некроза, замедляется формирование грануляционного вала, что вместе с незавершенным фагоцитозом облегчает проникновение ми-

кроорганизмов в ткани и размножение их в стенках раны [2, 3].

При синдроме диабетической стопы наблюдаются иммунологические нарушения клеточного противомикробного иммунитета с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и нарушением функциональной активности неспецифических факторов защиты. Существует определенная связь этих изменений с патогенетическим типом сахарного диабета, а также более высокая их выраженность в регионе воспаления по отношению к данным в системном кровотоке. Иммунологические нарушения являются одним из патогенетических звеньев патологического процесса при синдроме диабетической стопы. Это определяет не только необходимость их своевременного выявления, но и коррекции посредством включения в комплексное ле-

чение таких больных иммунокорригирующей терапией [1, 7].

Проведение иммунокоррекции должно основываться на наличии клинических симптомов иммунодефицита и результатах лабораторного обследования больных. Необходим динамический контроль иммунного статуса больного при проведении иммунокорригирующей терапии. Тактика последней зависит от наличия острого или хронического гнойно-воспалительного процесса. Применение иммуномодуляторов при острых гнойно-воспалительных процессах у больных сахарным диабетом оправдано, поскольку они входят в группу риска по иммунологической недостаточности. При хроническом вялотекущем воспалительном процессе целесообразно применение иммуностимуляторов [2, 5, 7].

Цель исследования: оценить специфическое фармакологическое действие иммуномодуляторов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток при развитии гнойно-некротического поражения кожи на фоне диабета.

Материал и методы исследований

Опыты проведены на 76 половозрелых белых мышах-самцах линии BALB массой 16–18 г. Животных получали из питомника «Рапполово» (С.-Петербург), в течение 2 недель их выдерживали в карантине.

Все манипуляции с животными проводили под ингаляционным эфирным наркозом, в ряде серий экспериментов – после внутримышечного введения кетамина и дроперидола из расчета 70 и 1 мг/кг массы, соответственно.

Тяжелый сахарный диабет у животных воспроизводили путем однократного внутривнутрибрюшинного введения 170 мг/кг мезоксалилмочевины (аллоксана) после 48-часового голодания на фоне нормальных показателей уровня глюкозы крови во время двухнедельного карантина на стандартном рационе вивария. Метод основан на способности аллоксана избирательно повреждать β -клетки островков поджелудочной железы у большинства видов животных, в т.ч. и при диффузном строении органа, – отмечается у мелких лабораторных животных, в частности крыс – по методике А.С. Шалимова.

После развития клинической картины сахарного диабета у животных по оригинальной методике (рационализаторское предложение ВмедА) моделировали обширные гнойно-некротические процессы кожи спины, при этом осуществляли иссечение кожи до собственной фасции на площади 10% поверхности тела и контаминацию раны микробной взвесью, содержащей 10^9 микробных тел культуры золотистого стафилококка штамма 209-Р. Для приготовления микробной взвеси использовалась суточная агаровая культура, которая смывалась стерильным физиологическим раствором и подбиралась по стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича таким образом, чтобы в 1 мл смыва содержалось 10^9 микробных клеток.

Для расчета площади поверхности кожи животных использовали формулу М. Лее (цитир. по Н.И. Кочетыгову, 1964):

$$S = 12,54 \cdot M^{0,66},$$

где S – поверхность тела, см^2 ; M – масса тела животного, кг.

Для оценки эффективности и отбора иммуномодуляторов (тималин, иммунофан, полиоксидоний, ликопид, деринат, ронколейкин), наиболее пригодных для включения в состав комплексной терапии тяжелых гнойно-некротических поражений кожи на фоне декомпенсированного диабета, животным курсом в ранние сроки их моделирования гнойной раны и аллоксанового диабета (как указано выше) вводили внутрь или внутримышечно спустя 30 мин или 5 ч. Животным группы контроля внутримышечно вводили эквивалентный объем 0,9% раствора хлорида натрия (плацебо).

С целью изучения иммунного статуса определяли относительную массу иммунокомпетентных органов (тимуса, селезенки общепринятым весовым методом), число АОК и Е-РОК в селезенке, реакцию ГЗТ в экспериментальных группах с учетом способа иммунотерапии.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты оценки исходов тяжелого гнойно-некротического процесса на фоне декомпенсированного сахарного диабета с учетом способа иммунотерапии, дозировки препаратов и сроков их введения, определяемые по величине летальности (выживаемости) крыс, приводим в табл. 1. Установлено, что однократное введение тималина, ликопида, иммунофана, полиоксидония и дерината в среднетерапевтических дозах снижает показатель летальности экспериментальных животных при тяжелом гнойно-некротическом процессе на фоне декомпенсированного диабета не более чем на 10% ($p > 0,05$). Однократная инъекция же ронколейкина повышала выживаемость крыс в этих условиях на 20% ($p > 0,05$). Двукратное введение тималина с интервалом 0,5 и 5 часов в этих условиях сопровождалось снижением выживаемости животных на 5% ($p > 0,05$). Ликопид, введенный дважды, не оказал терапевтического эффекта, показатель летальности животных в этой группе животных не изменился и соответствовал 40%. В случаях двукратного введения иммунофана или полиоксидония в сроки 0,5 и 5 часов после воздействия выживаемость животных увеличилась на 15% ($p > 0,05$). Двукратное введение дерината в эти же сроки повысило выживаемость крыс до 55% ($p > 0,05$). Двукратное введение ронколейкина через 0,5 и 5 ч при тяжелом гнойно-некротическом поражении

кожи на фоне декомпенсированного диабета увеличило выживаемость животных на 50% ($p < 0,01$). Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что из перечня исследованных иммуотропных препаратов при тяжелом гнойно-некротическом процессе на фоне экспериментального аллоксанового диабета наиболее эффективными оказались препараты деринат и ронколейкин, применение же последнего достоверно повышает выживаемость животных в 2,6 раз.

Таблица 1

Влияние иммуномодуляторов на исходы гнойно-некротического процесса при сахарном диабете ($M \pm m$)

Экспериментальная группа, количество животных в группе	Схема введения		Выживаемость, %
	доза	срок, ч	
Плацебо, $n = 9$	1 мл	0,5	30 ± 9
		0,5; 5	30 ± 7
Тималин, $n = 9$	0,05 мг/кг	0,5	40 ± 7
		0,5; 5	35 ± 6
Ликопид, $n = 9$	0,15 мг/кг	0,5	40 ± 8
		0,5; 5	40 ± 9
Имунофан, $n = 9$	1,5 мкг/кг	0,5	40 ± 9
		0,5; 5	45 ± 7
Полиоксидоний, $n = 9$	0,2 мг/кг	0,5	40 ± 8
		0,5; 5	45 ± 8
Деринат, $n = 9$	15 мг/кг	0,5	40 ± 6
		0,5; 5	55 ± 8
Ронколейкин, $n = 9$	25 000 ед./кг	0,5	50 ± 7
		0,5; 5	80 ± 9^1

Примечание. ¹ – различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с плацебо (0,9% NaCl).

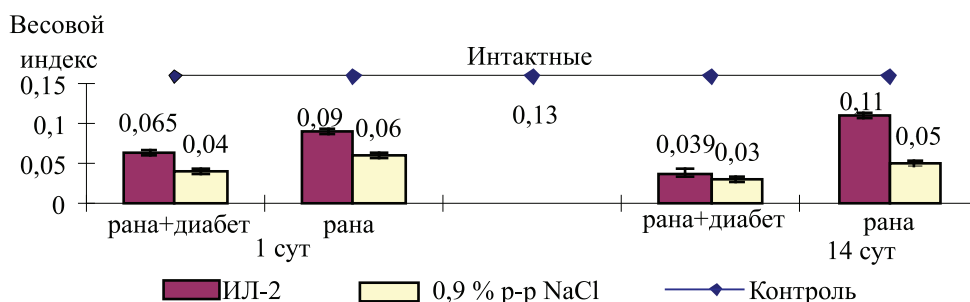


Рис. 1. Относительная масса тимуса мышей после воспроизведения гнойной раны и сахарного диабета при введении ронколейкина

В условиях длительной декомпенсированной гипергликемии ронколейкин оказывал положительное влияние на формирование гуморального иммунного ответа – при курсовом введении мышам ронколейки-

на фоне декомпенсированного диабета увеличило выживаемость животных на 50% ($p < 0,01$). Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что из перечня исследованных иммуотропных препаратов при тяжелом гнойно-некротическом процессе на фоне экспериментального аллоксанового диабета наиболее эффективными оказались препараты деринат и ронколейкин, применение же последнего достоверно повышает выживаемость животных в 2,6 раз.

С учетом положительного влияния ронколейкина на исходы тяжелых гнойно-некротических процессов на фоне декомпенсированного диабета предполагалось, что его введение может позволить снизить иммуносупрессию при развитии декомпенсированной гипергликемии. Результаты экспериментов показали, что через 15 суток после воспроизведения тяжелого гнойно-некротического процесса на фоне декомпенсированного диабета наблюдались типовые неспецифические изменения со стороны центральных и периферических органов иммунной системы. Происходило снижение относительной массы тимуса (на 30%, $p > 0,05$) при одновременном увеличении относительной массы селезенки (на 50%, $p < 0,05$).

В то же время, ронколейкин препятствовал снижению массы лимфоидных органов животных при тяжелых гнойно-некротических процессах на фоне диабета. Из данных рис. 1 следует, что у мышей, которым через 0,5 и 4 ч после воспроизведения гнойной раны и диабета внутрибрюшинно вводили ронколейкин, относительная масса тимуса спустя сутки была на 62,5% ($p < 0,05$) выше, чем после введения солевого изотонического раствора. Сопоставимая степень «прироста» относительной массы тимуса (50%, $p < 0,05$) наблюдалась в этот срок у животных без диабета, у которых воспроизводилась гнойная рана. В то же время, необходимо отметить, что спустя 14 суток после развития тяжелого гнойно-некротического процесса на фоне диабета различия относительной массы тимуса мышей, получавших и не получавших интерлейкин-2, не превышали 30% ($p < 0,05$), тогда как введение цитокина животным с гнойной раной, но без диабета, предупреждало редукцию тканевых структур тимуса.

на спустя сутки число АОК на селезенку составляло в среднем $15,8 \cdot 10^3$, тогда как у животных с тяжелым гнойно-некротическим поражением кожи на фоне развившегося диабета, не получавших данный ци-

токин, оно не превышало $1,3 \cdot 10^3$ ($p < 0,05$). Значительно меньшее угнетение гуморального иммунного ответа на тимусзависимый антиген наблюдалось под влиянием ронколейкина при изолированной гнойной ране у животных, не страдавших диабетом. Через 14 суток после изолированной вос-

произведения гнойной раны у животных, не страдавших диабетом, число АОК на селезенку у мышей контрольной группы снижалось в среднем в 2,4 раза (с $49,7 \cdot 10^3$ до $20,4 \cdot 10^3$, $p < 0,05$). После введения ИЛ-2 число АОК на селезенку было $38,7 \cdot 10^3$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

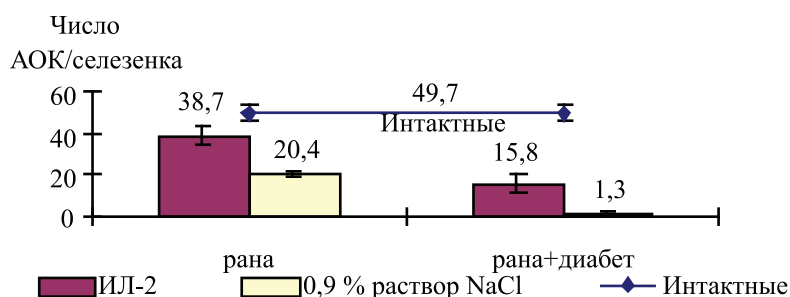


Рис. 2. Продукция АОК у мышей спустя 14 суток после воспроизведения гнойной раны и сахарного диабета при введении ронколейкина

Применение ронколейкина способствовало восстановлению параметров Т-клеточного иммунитета, значительно нарушенного в условиях развития гнойно-некротического поражения кожи на фоне тяжелого диабета.

Как показано на рис. 3, у мышей спустя две недели в ответ на развитие тяжелого гнойно-некротического поражения кожи при декомпенсированном диабете происходило снижение формирования ГЗТ (с 38,4 до

11%). Введение ронколейкина препятствовало угнетению Т-клеточного реагирования. Индекс реакции ГЗТ составлял в среднем 22% ($p < 0,05$). На фоне изолированной гнойной раны, не осложненной гипергликемией, применение ронколейкина приводило к более выраженной стимуляции формирования ГЗТ. Индекс реакции в этом случае восстанавливался с 18 до 32% ($p < 0,05$), что практически соответствовало значениям, установленным у интактных животных.

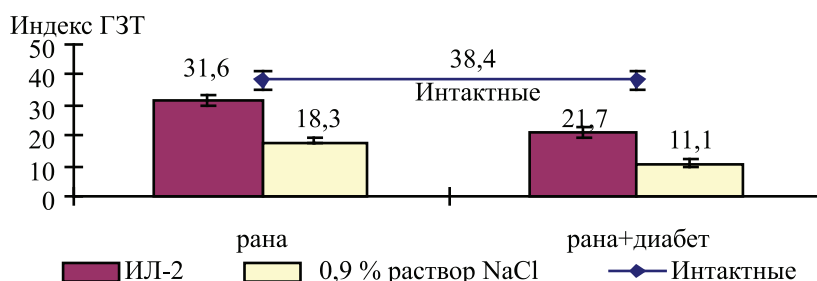


Рис. 3. Параметры ГЗТ у мышей спустя 14 суток после воспроизведения гнойной раны и сахарного диабета при введении ронколейкина

Корректирующее влияние ронколейкина на дисфункцию факторов клеточного иммунитета мышей при гнойных ранах на фоне декомпенсированного диабета прослеживалось на уровне метаболической активности макрофагов (табл. 2), данные которой позволяют заключить, что спустя сутки после развития гнойного поражения кожи при экспериментальном сахарном диабете у мышей, леченных ронколейкином, способность макрофагов отвечать генерацией активных форм кислорода на корпускулярный стимул (зимозан) возрастала более чем на 20% ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими солевой изо-

тонический раствор, не содержащий цитокин. Спонтанная НСТ-активность при этом не изменялась. Как следствие, наблюдалось достоверное повышение метаболического резерва фагоцитов (с 5 до 35,6%, $p < 0,05$). У животных без гипергликемии, у которых воспроизводили гнойную рану на коже спины, спонтанная окислительно-восстановительная активность макрофагов после введения ронколейкина также сохранялась на высоком уровне и соответствовала значениям, установленным у нелеченных травмированных мышей. В то же время, индуцированная НСТ-активность макрофагов под влиянием ронколейкина возрас-

тала более значительно, чем при гнойной ране на фоне диабета (на 51%, $p < 0,05$). Это обеспечивало увеличение сниженного

гнойно-некротическим поражением кожи функционального резерва фагоцитов с 10 до 97,4% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Метаболическая активность макрофагов мышей спустя сутки после воспроизведения гнойно-некротического процесса в коже на фоне декомпенсированного диабета с учетом введения ронколейкина

Группа наблюдения, число особей	Средние значения величины (M ± m)					
	НСТ-активности макрофагов, ед.				метаболического резерва, %	
	спонтанной		индуцированной			
	ИЛ-2	0,9% NaCl	ИЛ-2	0,9% NaCl	ИЛ-2	0,9% NaCl
Рана, n = 10	0,076 ± 0,002	0,078 ± 0,002	0,15 ± 0,007*	0,086 ± 0,004	97,4 ± 4,5 *	10,2 ± 0,8
Рана + диабет n = 10	0,073 ± 0,002	0,078 ± 0,003	0,099 ± 0,002**	0,082 ± 0,003	35,6 ± 0,8 ***	5,1 ± 0,3 **
Контроль, n = 10	0,06 ± 0,004		0,092 ± 0,003		53,3 ± 4,2	

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой мышей, получавших 0,9% NaCl; ** – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой мышей с изолированной гнойной раной.

Выводы

Таким образом, замещение хелперной функции Т-лимфоцитов ронколейкином можно считать важным компонентом ранней терапии тяжелых гнойно-некротических процессов на фоне декомпенсированного диабета, т.е. пациентов с диабетической стопой, в т.ч. и пожилого возраста. Иммуномодулирующие эффекты ронколейкина реализуются посредством компенсации механизмов, общих по патогенезу с посттравматическими изменениями, и в значительно меньшей степени связаны с коррекцией нарушений, обусловленных как токсико-резорбтивной лихорадкой, так и декомпенсированной гипергликемией. Не изменяя уровень миелосупрессии, а также степень посттравматической индукции провоспалительных цитокинов, введение ронколейкина положительно влияет на динамику восстановления клеточного и гуморального иммунного ответа в ранний период развития тяжелого гнойно-некротического процесса при диабете. Тем не менее, в условиях декомпенсированной гипергликемии иммунокорректирующие свойства ронколейкина остаются ниже, чем при гнойной ране, не осложненной развитием декомпенсированного диабета.

Список литературы

1. Аникин А.И. Значение оценки микроциркуляторных нарушений в хирургическом лечении гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С. 146–556.
2. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы // Медпрактика. – М., 2009. – 187 с.
3. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. – М., 2005. – 175 с.
4. Светухин А.М., Земляной А.Б. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм диабетиче-

ской стопы // Избранный курс лекций по гнойной хирургии. – М., 2007. – С. 153–171.

5. Andersen C.A. Diabetic limb preservation: defining terms and goals // J. Foot Ankle Surg. – 2010. – №1. – P. 106–107.
6. Lored R.A., Garcia G., Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot // Clin Podiatr Med Surg. – 2007. – №3. – P. 397–424.
7. Moini M., Rasouli M.R., Heidari P., Mahmoudi H.R., Rasouli M. Role of early surgical revascularization in the management of refractory diabetic foot ulcers in patients without overt ischemic limbs // Foot Ankle Surg. – 2008. – №2. – P. 74–81.

References

1. Anikin A.I. Znachenie ocenki mikrocirkuljatornyh narushenij v hirurgicheskom lechenii gnojno-nekroticheskijh porazhenij pri sindrome diabetichejskoj stopy // Diss. kand. med. nauk. M., 2009. pp. 146–556.
2. Grekova N.M., Bordunovskij V.N. Hirurgija diabetichejskoj stopy // «Medpraktika–M». M., 2009. 187 p.
3. Dedov I.I., Udovichenko O.V., Galstjan G.R. Diabetichejskaja stopa // M., 2005. 175 p.
4. Svetuhin A.M., Zemljanoj A.B. Kompleksnoe hirurgicheskoe lechenie gnojno-nekroticheskijh form diabetichejskoj stopy // Izbrannyj kurs lekcij po gnojnoj hirurgii. M., 2007. pp. 153–171.
5. Andersen C.A. Diabetic limb preservation: defining terms and goals // J. Foot Ankle Surg. no. 1. 2010. pp. 106–107.
6. Lored R.A., Garcia G., Chhaya S. Medical imaging of the diabetic foot // Clin Podiatr Med Surg. no. 3. 2007. pp. 397–424.
7. Moini M., Rasouli M.R., Heidari P., Mahmoudi H.R., Rasouli M. Role of early surgical revascularization in the management of refractory diabetic foot ulcers in patients without overt ischemic limbs // Foot Ankle Surg. no. 2. 2008. pp. 74–81.

Рецензенты:

Ткаченко А.Н., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;
 Дергунов А.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 57.084.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕБИОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЗОМАЛЬТУЛОЗЫ В УСЛОВИЯХ IN VIVO

¹Божко О.Ю., ¹Шуваева Г.П., ¹Корнеева О.С., ²Михайлова Н.А.

¹ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»,
Воронеж, e-mail: olga_bojko2005@mail.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН,
Москва, e-mail: mech.inst@mail.ru

Ранее нами была разработана биотехнология изомальтулозы – натурального сахарозаменителя с применением высокоактивного бактериального фермента и доказаны ее пребиотические свойства в условиях *in vitro*. В представленной работе изложены результаты исследования влияния изомальтулозы на состав нормофлоры кишечника в условиях *in vivo* при пероральном введении животным. В качестве объекта исследования использовали белых беспородных мышей. Оценку микрофлоры кишечника животных проводили в условиях нормы и при патологии – в условиях экспериментального дисбиоза. Установлена оптимальная дозировка изомальтулозы – 0,3 мг на особь, обеспечивающая максимальный прирост показателя увеличения массы тела животного (1,6). Показано, что введение сахарозаменителя приводит к снижению количества бактерий р.р. *Streptococcus*, *Proteus*, *Ewingella* – представителей условно-патогенной микрофлоры. В исследованиях с экспериментальным дисбиозом кишечника животных изомальтулоза способствовала восстановлению количества бактерий группы кишечной палочки, а также молочнокислых лактобактерий.

Ключевые слова: изомальтулозосинтаза, изомальтулоза, сахароза, пребиотические свойства, нормофлора кишечника, дисбактериоз, белые беспородные мыши

STUDYING OF THE ISOMALTULOSE PREBIOTIC PROPERTIES IN VIVO CONDITIONS

¹Bozhko O.Y., ¹Shuvaeva G.P., ¹Korneeva O.S., ²Mikhaylova N.A.

¹FSBEI HPE «Voronezh State University of Engineering Technologies»,
Voronezh, e-mail: olga_bojko2005@mail.ru;

²FSBI Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow, e-mail: mech.inst@mail.ru

Previously we developed a biotechnology isomaltulose is a natural sugar substitute with highly bacterial enzyme and proved its prebiotic properties *in vitro* conditions. The paper presents the results of studies of isomaltulose effects on the composition of normal flora in the intestine after oral administration to animals. The object of these studies used the albino mice. Assessment of intestinal microflora of animals was conducted under normal and pathological conditions – in experimental dysbiosis. The optimum dosage of isomaltulose is 0,3 mg per individual, which provides the maximum increase rate of weight gain of animal (1,6). It is shown that the introduction of sugar substitute reduces the number of bacteria pp. *Streptococcus*, *Proteus*, *Ewingella* are representatives of pathogenic microorganisms. In studies with experimental animals intestinal dysbiosis isomaltulose facilitated recovery of coliform bacteria and lacto bacteria.

Keywords: isomaltulosesynthase, isomaltulose, sucrose, prebiotic properties, intestinal normoflora, dysbacteriosis, white not purebred mices

Биотехнологии природных сахарозаменителей нового поколения с пребиотическими свойствами, способствующих поддержанию иммунной системы человека, регулируя кишечную микрофлору и индуцируя полезные эффекты не только на уровне желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом, – одно из основных направлений исследований в области нутрициологии [1, 5].

Изомальтулоза (6-О-α-D-глюкопиранозид-D-фруктоза) – натуральный заменитель сахара, незначительно распространенный в природе, который присутствует в меде и соке сахарного тростника. Сахарозаменитель рекомендован для создания продуктов диетического и диабетического питания, а также продуктов функционального назначения [6]. Сотрудниками кафедры микробиологии и биохимии ФГБОУ ВПО «ВГУИТ» разрабо-

тана биотехнология трансформации сахарозы в изомальтулозу ферментом изомальтулозосинтазой с применением иммобилизованных клеток бактерий *Erwinia rhapontici* [3]. Однако пребиотические свойства изомальтулозы изучены не достаточно. Проведенные исследования показали, что культивирование бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum* в условиях *in vitro* на среде, содержащей изомальтулозу, отличается высокой активностью их роста, уровнем накопления биомассы, продукцией органических кислот, по сравнению с контролем (среда с сахарозой), что косвенно свидетельствует о пребиотических свойствах данного заменителя сахара [2]. Однако данные о способности представителей нормофлоры кишечника животных активно развиваться на среде с изомальтулозой в условиях *in vivo* отсутствуют.

Цель работы состояла в исследовании пребиотических свойств изомальтулозы, полученной с помощью иммобилизованных бактериальных клеток *E. rhapsodicus*, в условиях *in vivo* на белых беспородных мышах.

Материал и методы исследования

В качестве экспериментальных животных использовали белых беспородных мышей массой 20 ± 2 г. В соответствии с планом эксперимента были сформированы 4 группы животных по 15 особей в каждой. Экспериментальные животные находились в свободном режиме существования и в пищу получали раствор изомальтулозы. Доступ к воде был свободный. Исследования просветной микрофлоры выполняли, анализируя по 3 пробы асептически взятых фекальных масс от 5 мышей. С целью более полного изучения бифидогенных свойств изомальтулозы испытаны возрастающие дозы препарата, вводимые мышам. Оптимальная дозировка изомальтулозы в количестве 0,5 мл по нарастанию массы тела в течение 7 суток установлена экспериментально при пероральном введении сахарозаменителя.

Микрофлору кишечника экспериментальных животных исследовали по общепринятой стандартной методике, руководствуясь нормами, приведенными в монографии Шендерова Б.А. [4]. Для выращивания микроорганизмов и определения физиолого-биохимических свойств использовали дифференциально-диагностические питательные среды.

Выделение бактерий из патологического материала и идентификацию штаммов проводили общепринятым методом с использованием соответствующих стандартизированных дифференциально-диагности-

ческих сред (кровяной агар, агар Клиглера, среда Кларка, фенилаланиновый агар, МРС-4, среда Сабу-ро, среда Плоскирева, среда Симмонса, среда с лизин-ом, среда Эндо, среда Блаурокка, солевой агар для выращивания стафилококков, среда для выращивания клостридий, энтерококковый агар). Для создания условий экспериментального дисбиоза опытным животным вводили антибиотик доксициклин гидрохлорид (ОАО «Белмедпрепараты») в дозировке, рекомендуемой по инструкции препарата.

Опыты проводили в 3-кратной биологической повторности. В таблицах и на рисунках приведены данные типичных опытов, где каждое значение есть среднее арифметическое. При математической обработке использовали статистический критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью изучения пребиотических свойств изомальтулозы в условиях *in vivo* проведено исследование исходной нормофлоры белых беспородных мышей, полученных из питомника «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (г. Москва).

Для определения оптимальной дозировки изомальтулозы при пероральном введении варьировали диапазон значений сахарозаменителя от 0,075 до 0,6 мг на мыш. Основным критерием оценки данного исследования служило нарастание массы тела животного в течение 7 суток. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Определение оптимальной дозировки изомальтулозы на белых беспородных мышах

Наименование препарата	Дозировка, мг	Метка	Динамика изменения массы тела мышей, г							Показатель увеличения массы тела
			сутки							
			1	2	3	4	5	6	7	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Изомальтулоза	0,075	Гол.	20,2	20,0	20,7	21,1	21,6	21,9	22,2	0,76
		Хв.	22,4	21,3	21,9	21,6	22,2	22,3	22,5	
		П.л.	18,2	18,5	18,7	19,4	19,4	19,4	19,5	
		З.л.	19,1	19,2	19,8	19,4	19,4	19,5	19,7	
		Чист.	20,6	21,5	20,7	21,5	21,8	22,2	22,4	
	0,15	Гол.	19,2	20,0	20,1	20,5	21,9	22,3	22,4	1,5
		Хв.	20,8	21,9	21,9	22,3	21,7	21,8	22,3	
		П.л.	22,2	23,0	22,8	22,9	23,8	23,9	24,0	
		З.л.	21,8	22,4	22,8	23,5	23,5	23,6	23,8	
		Чист.	22,0	23,3	23,0	23,5	23,1	23,3	23,6	
	0,3	Гол.	22,1	19,6	22,9	23,4	23,0	23,1	23,4	1,6
		Хв.	22,5	20,8	24,0	24,4	25,7	25,8	26,1	
		П.л.	21,3	19,7	21,1	21,3	21,4	21,5	21,7	
		З.л.	19,6	20,6	20,7	21,2	21,5	21,7	21,8	
		Чист.	19,9	21,1	21,0	20,7	21,3	21,5	21,8	
	0,6	Гол.	21,5	21,6	21,3	21,3	21,4	21,5	21,7	1
		Хв.	22,2	23,9	23,3	24,3	23,7	23,8	24,0	
		П.л.	22,2	23,6	23,6	23,9	24,1	24,3	21,6	
		З.л.	22,9	23,4	22,4	24,0	23,4	24,5	24,8	
		Чист.	21,1	22,2	21,9	21,9	21,0	21,2	21,5	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Контроль	Интактные	Гол.	20,3	20,4	20,1	20,3	20,5	20,6	20,8	0
		Хв.	22,8	22,3	23,1	23,3	23,6	23,7	23,7	
		П.л.	22,9	24,1	22,6	23,6	23,7	23,7	23,9	
		З.л.	22,9	23,4	22,4	24,0	24,1	24,2	24,4	
		Чист.	21,1	22,2	21,9	21,9	22,0	22,2	22,3	

Примечание. Гол – голова; Хв – хвост; П.л. – передние лапки; З.л. – задние лапки; Чист – чистый вес.

Анализируя данные табл. 1, установили, что при использовании дозировки сахарозаменителя в количестве от 0,075 до 0,3 мг на особь наблюдается значительный прирост массы тел животных относительно контрольной группы. При дальнейшем увеличении количества потребляемой изомальтулозы этот показатель изменяется незначительно во всех группах. Оптимальная дозировка изомальтулозы, при которой по-

казатель увеличения массы тела достигает максимального значения – 1,6, составляет 0,3 мг на мышь. Проведенные исследования состава микрофлоры при введении в рацион животных препарата изомальтулозы в этой дозировке показали, что качественный и количественный состав микрофлоры кишечника контрольной и опытной групп животных аналогичен. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика микрофлоры мышей на фоне изомальтулозы

Наименование микроорганизмов	Норма	Здоровые мыши	Здоровые мыши, получавшие изомальтулозу
<i>E. coli lac-</i>	10^6	10^7	10^6-10^7 (1обр. lac +)
<i>E. coli lac +</i>		10^7 (2обр.)	
<i>E. faecalis</i>	10^4	10^7	10^6-10^7
<i>E. faecium</i>	10^4	10^7	10^8
<i>S. aureus</i>	10^4	10^5	0(1 обр.)- 10^5
<i>E. ictaluri</i>	-	10^6	-
<i>Clostridium</i>	$\leq 10^3$	10^5	10^4-10^5
<i>Bifidobacterium</i>	$\leq 10^3$	10^3	10^3
<i>Lactobacterium</i>	10^{10}	0(2 обр.)- 10^{10}	0(2 обр.)- 10^{10}
<i>P. mirabilis</i>	10^4	0(1 обр.)- 10^7	-
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>urealiticus</i>	10^4	0(1 обр.)- 10^7	-
<i>S. epidermidis</i>	10^4	0(2 обр.)- 10^7	-
<i>Bacillus</i> spp.	10^4	0(2 обр.)- 10^6	-
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	$\leq 10^3$	-	-
<i>Acinetobacter</i>	-	-	10^7
<i>C. albicans</i>	10^3	-	10^6 (2обр.)- 10^4

Как видно из табл. 1, пероральное введение изомальтулозы белым беспородным мышам способствует увеличению количества энтерококков *E. faecium*, входящих в состав нормальной микрофлоры пищеварительного тракта, *Acinetobacter* и дрожжеподобных грибов *C. albicans*, что положительно влияет на гомеостаз животных. Важно отметить, что потребление изомальтулозы снижает количество бактерий р.р. *Streptococcus*, *Proteus*, *Ewingella* (*E. ictaluri*) – представителей условно-патогенной микрофлоры. Отличия в количестве лактобактерий и бифидобактерий не наблюдалось.

Результаты исследований по изучению влияния изомальтулозы на видовой состав микрофлоры кишечника белых мышей в ус-

ловиях экспериментального дисбиоза представлены в табл. 3.

Сравнивая состав микрофлоры животных III и IV групп, можно отметить его количественное различие. У животных с экспериментальным дисбиозом, получавших изомальтулозу, наблюдается восстановление количества бактерий группы кишечной палочки (*E. coli lac +*), энтерококков (*E. faecalis*, *E. faecium*), бактерий р.р. *Streptococcus* (*S. aureus*), *Proteus* (*P. mirabilis*) до уровня, соответствующего норме. Важным показателем, отражающим положительное влияние изомальтулозы на состав микрофлоры, является восстановление количества лактобактерий.

Таблица 3

Характеристика микрофлоры мышей, получавших изомальтулозу на фоне антибиотика

Наименование микроорганизмов	Норма	I группа	II группа	III группа	IV группа
E.coli lac-	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁶ -10 ⁷ (1обр. lac +)	10 ⁶ -10 ⁷	-
E.coli lac +		10 ⁷ (2обр.)		-	10 ⁶
E.faecalis	10 ⁴	10 ⁷	10 ⁶ -10 ⁷	10 ⁷	10 ⁴
E.faecium	10 ⁴	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁴
S.aureus	10 ⁴	10 ⁵	0(1 обр.)-10 ⁵	0(2 обр.)-10 ⁶	0(2 обр.)-10 ⁴
E.ictaluri	-	10 ⁶	-	-	-
Clostridium	≤ 10 ³	10 ⁵	10 ⁴ -10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
Bifidobacterium	≤ 10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³
Lactobacterium	10 ¹⁰	0(2 обр.)-10 ¹⁰	0(2 обр.)-10 ¹⁰	-	10 ¹¹ (2 обр.)-10 ¹⁰
P.mirabilis	10 ⁴	0(1 обр.)-10 ⁷	-	0(1 обр.)-10 ⁷	-
S.cohnii subsp. urealiticus	10 ⁴	0(1 обр.)-10 ⁷	-	-	-
S.epidermidis	10 ⁴	0(2 обр.)-10 ⁷	-	-	-
Bacillus spp.	10 ⁴	0(2 обр.)-10 ⁶	-	-	-
C.pseudodiphtheriticum	≤ 10 ³	-	-	0(2 обр.)-10 ⁴	-
Acinetobacter	-	-	10 ⁷	-	10 ⁹
C.albicans	10 ³	-	10 ⁶ (2обр.)-10 ⁴	10 ⁶	10 ⁶

Примечания:

- I группа – здоровые мыши;
- II группа – здоровые мыши, получавшие по 0,3 мг изомальтулозы в течение 7 дней;
- III группа – мыши с экспериментальным дисбиозом кишечника;
- IV группа – мыши с экспериментальным дисбиозом, получавшие по 0,3 мг изомальтулозы на мышь в течение 7 дней.

Заключение

Изучение влияния изомальтулозы на микрофлору кишечника белых беспородных мышей в норме и при патологии показало положительное действие сахарозаменителя на нормализацию микрофлоры кишечника животных: увеличение количества молочнокислых бактерий, снижение числа представителей условно-патогенной микрофлоры. Сходство в строении и функционировании органов пищеварительной системы (желудка, тонкого и толстого кишечника, печени) человека и мыши дает основание считать, что пребиотическое действие изомальтулозы в условиях *in vivo* может иметь место и у человека.

Работа выполнялась в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, государственный контракт № П1333 от 11.06.2010 г.

Список литературы

1. Богатырев А.Н. Качество пищи и культура питания // Пищевая промышленность. – 2006. – № 8. – С. 68–69.
2. Божко О.Ю. Изучение пребиотических свойств заменителя сахара изомальтулозы в условиях *in vitro* / О.Ю. Божко, Г.П. Шуваева, О.С. Корнеева // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – URL: www.science-education.ru/99-4920
3. Корнеева О.С. Применение изомальтулозосинтазы *Erwinia rhapsontici* с целью трансформации сахарозы в изомальтулозу / О.С. Корнеева, О.Ю. Божко // Вестник ОГУ. – Оренбург, 2009. – № 4. – С. 130–134.

4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Изд-во ГРАНТЪ, 1998. – 288 с.

5. Шендеров Б.А. Пробиотики, пребиотики и синбиотики // Пищевые ингредиенты, сырье и добавки. – 2005. – № 2. – С. 23–26.

6. Cheetham P.S.J. The formation of isomaltulose by immobilized *Erwinia rhapsontici* / P.S.J. Cheetham, C.E. Imber, J. Isherwood // Nature. – 1982. – Vol. 299. – P. 628–631.

References

1. Bogatyrev A.N. *Pivevaja promyshlennost'*, 2006, no. 8, pp. 68–69.
2. Bozhko O.J., Shuvaeva G.P., Korneeva O.S. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011, no 5, available at: www.science-education.ru/99-4920.
3. Korneeva O.S. *Vestnik OGU*. – Orenburg, 2009, no. 4, pp. 130–134.
4. Shenderov B.A. *Medicinskajamikrobnajajekologijai funkcional'noepitanie*. M. : Izdatel'stvo GRANT, 1998. 288 p.
5. Shenderov B.A. *Pivevyeingridienty,syr'eidobavki*, 2005, no. 2, pp. 23–26.
6. Cheetham P.S.J. *Nature*, 1982, Vol. 29, pp. 628–631.

Рецензенты:

Грабович М.Ю., д.б.н., доцент, профессор кафедры биохимии и физиологии клетки ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж;

Тертычная Т.Н., д.с.-х.н., профессор кафедры технологии переработки растениеводческой продукции ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 616.895.8-056.83

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ НАРКОЗАВИСИМОСТИ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ

Колмакова Т.С., Григорян Н.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: narine_g69@mail.ru

В статье обобщены данные о генетической основе наркотической зависимости, депрессии, аутизма, шизофрении в условиях влияния эпигенетических воздействий. Средовые факторы могут влиять на активность генов через эпигенетические маркеры. Присоединение и отщепление ацетильных и метильных групп либо других маркеров помогает головному мозгу реагировать на внешние воздействия и приспосабливаться к изменяющимся условиям. Однако данные процессы могут иметь и негативные последствия. Они отвечают за пристрастие к наркотикам и депрессию в тех случаях, когда модификация нарушается. Таким образом, в формировании наркотической и алкогольной зависимости, психических изменений у человека наряду с генными участвуют эпигенетические механизмы, связанные с перестройкой активности генов. Перспективным путем лечения является выявление генов, подвергающихся эпигенетической модификации при психических расстройствах. Тогда можно будет направить все усилия на поиск лекарственных веществ, которые инактивируют модифицированные гены или их продукты.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, психические расстройства, эпигенетика

MODERN UNDERSTANDING OF EPIGENETIC MECHANISMS OF DRUG DEPENDENCE AND MENTAL DISORDERS, EMOTIONAL SPHERE

Kolmakova T.S., Grigoryan N.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: narine_g69@mail.ru

This article summarizes the data on the genetic basis of drug addiction, depression, autism, schizophrenia, under the influence of epigenetics influences. Environmental factors can affect the activity of genes through epigenetic markers. Accession and chip away acetyl and methyl groups or other tokens helps your brain to react to external influences and to adapt to changing conditions. However, these processes can have negative effects. They are responsible for addiction and depression when the modification is being violated. Thus, in the formation of drug and alcohol dependency, mental changes in humans, along with gene involves epigenetic mechanisms relating to the restructuring of the activity of genes. Promising treatment is to identify genes by undergoing epigenetic modification in mental disorders. Then it will be possible to make every effort to find drugs that inactivate the modified genes or their products.

Keywords: addiction to drugs, mental disorders, epigenetics

Проблема индивидуального развития организма является одной из ключевых проблем современной биологии. За последнее десятилетие исследований процессов эмбрионального развития и образования раковых опухолей биологи установили, что человеческий геном изменяется на протяжении жизни человека под влиянием внешних факторов. При этом внешние факторы изменяют поведение генов, не влияя на заключенную в них информацию. Вместо того, чтобы вносить в гены мутации, эпигенетические факторы способствуют изменению их активности, а в некоторых случаях – необратимо [3]. Эпигенетика сегодня находится в центре современной медицины, поскольку эпигенетические изменения могут играть большую роль в развитии таких заболеваний, как диабет, аутизм, рак, наркозависимость и депрессии, шизофрения. Согласно последним данным, внешние воздействия влияют на психику через эпигенетическое маркирование хромосом. Присоединение или отщепление от ДНК и гистонов определенных химиче-

ских групп приводит к изменению активности генов, при этом заключенная в них информация сохраняется [15]. Эпигенетические изменения наследственного материала не имеют ничего общего с мутациями. Гены, в которых закодирована информация о синтезе белков, состоят из нуклеотидов. Замена одного нуклеотида может привести к синтезу дефектного белка. Эпигенетические изменения влияют на активность генов. Химические группы – эпигенетические маркеры – присоединяются либо к самой ДНК, либо к гистоновым комплексам, на которые эта ДНК закручена. Замена маркеров или их отсоединение могут повлиять на поведение генов, при этом заключенная в них информация не изменяется. Некоторые эпигенетические маркеры подавляют активность генов, способствуя уплотнению помеченной ими области хроматина и экранированию ее от белков, которые считывают генетическую информацию. Плотно упакованные участки ДНК, погруженные вглубь хромосом, находятся в неактивном состоянии [1].

Могут ли такие эпигенетические факторы, как психотропные вещества или хронический стресс, изменить реакцию головного мозга на различные воздействия? Может ли эпигенетика пролить свет на механизм быстрого формирования наркозависимости у определенного контингента людей при действии психоактивных веществ, объяснить механизм передачи предрасположенности к психическим расстройствам от поколения к поколению?

Целью работы явилось разобраться в природе генетических корней наркотической зависимости, депрессии, аутизма, шизофрении в условиях влияния эпигенетических воздействий. Как и многие соматические заболевания, психическая патология имеет отчетливо выраженную наследственную составляющую: риск возникновения наркозависимости или депрессии примерно наполовину связан с генетикой – это больше, чем для артериальной гипертензии или многих видов онкологической патологии [15].

Установлено, что в основе эпигенетической «маркировки» отдельных участков генома и явления геномного импринтинга в частности лежат специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, происходящие во время формирования мужских и женских половых клеток, которые приводят к стойким функциональным различиям экспрессии гомологичных генов у потомства [2]. Основную роль в этом процессе отводят специфическому для особей разного пола метилированию цитозинового основания в CpG-динуклеотидах ДНК, которое устанавливается во время гаметогенеза и включает транскрипцию генов. Специфические для родителей эпигенетические отпечатки, подавляющие транскрипцию генов, стираются в примордиальных половых клетках плода и вновь устанавливаются в зрелых половых клетках потомка в соответствии с его полом, обеспечивая дифференциальную экспрессию отцовских или материнских генов в следующем поколении. Тканеспецифичное метилирование цитозинового остатка ДНК у млекопитающих осуществляется с помощью четырех ДНК-метилтрансфераз (Dnmts) – Dnmt1, Dnmt2, Dnmt3A и Dnmt3B. Dnmt1 поддерживает специфический рисунок метилирования в митотический размножающихся клетках. После репликации две полуметилированные дочерние молекулы ДНК распознаются этим ферментом и конвертируются в полностью метилированные. Установлено, что клональные популяции гистологически однородных клеток могут не иметь однород-

ный характер метилирования [4], и поэтому не исключено, что неточность соматической эпигенетической маркировки отдельных генетически идентичных клеток может лежать в основе их фенотипического разнообразия. Более того, существует предположение, что нарушение эпигенетической регуляции генов может определять развитие комплексных (мультифакториальных) заболеваний, причем именно эта причина лучше объясняет особенности их возникновения, чем вариации в последовательностях ДНК, включая однонуклеотидные замены оснований [7].

Идентичность геномов не гарантирует идентичности судеб их обладателей. Напротив, люди с повышенной предрасположенностью к психическим отклонениям весьма чувствительны к внешним воздействиям – будь то наркотики или стресс, а также к случайным событиям на молекулярном уровне, имевшим место в ходе развития организма. Внутренние и внешние факторы совместно воздействуют на нервные клетки головного мозга. Те обрабатывают всю поступающую информацию – ощущения от просматриваемого кинофильма, дружеских объятий, приема наркотика, курения – и передают ее другим нервным клеткам с помощью нейромедиаторов. Последние могут оказывать активирующее или подавляющее действие на специфические гены клетки-партнера. Однако чтобы понять, как именно нейрон реагирует на поступивший сигнал и как это в конечном счете отразится на нашем поведении, нужно установить корреляцию между конкретными нейромедиаторами и генами-мишенями [13].

Многие из воздействий дают лишь кратковременный эффект. Так, кокаин активирует центр вознаграждения в головном мозге, и человек какое-то время испытывает эйфорию. Ощущение вскоре проходит, но воспоминание о нем остается. Менее понятно, как формируются длительные ощущения – депрессия при стрессе или наркозависимость. Все больше нейрофизиологов склоняются к тому, что здесь мы имеем дело с эпигенетикой [14].

Ген в традиционном понимании – это сегмент молекулы ДНК, кодирующий какой-то белок. Белки выполняют в клетке множество функций и, в конечном счете, определяют ее поведение. ДНК находится в клеточном ядре в конденсированном состоянии. Ее цепь намотана на многочисленные гистоновые «шпильки», а получившаяся в результате структура плотно упакована с образованием хромосом. Компактизация ДНК происходит не только потому, что иначе эта макромолекула не поместится в ядре,

она также помогает регулировать поведение генов. Плотно упакованные участки ДНК, погруженные вглубь структуры, находятся в неактивном состоянии и недоступны для белков, участвующих в их копировании. Например, в нервных клетках гены печеночных ферментов располагаются в наиболее компактных областях хромосом, поскольку эти ферменты в данном случае не нужны. В клетках печени они, напротив, локализованы в более или менее рыхлых областях, и на них синтезируется РНК. Какая область хромосомы будет находиться в релаксированном состоянии (готовом к активации), а какая в конденсированном (исключающем активацию), зависит от эпигенетических маркеров, особых молекул или химических групп, присоединяющихся к гистонам или самой ДНК [6].

Распределение таких меток вдоль хромосомы дает своеобразный код, согласно которому и происходит компактизация одних областей хромосом и разрыхление других, а тем самым – активация или блокирование соответствующих генов. В эпигенетической модификации участвует множество ферментов: одни катализируют присоединение маркеров к хромосомам, другие – отсоединение. К первой категории относится, например, фермент гистон-ацетилаза, способствующий присоединению с гистонами ацетильных групп, а ко второй – гистон-деацетилаза, оказывающий обратное действие [3].

«Расшифровывают» эпигенетический код другие белки. Они связываются с маркерами, разрыхляют или уплотняют области хромосом и мобилизуют регуляторные белки, которые стимулируют или подавляют транскрипцию специфических генов. Гистоны, несущие ацетильные группы, связывают белки, которые разрыхляют хроматин и создают условия для присоединения белков – активаторов транскрипции. Метилированные гистоны, напротив, мобилизуют белки, подавляющие или активирующие транскрипцию в зависимости от расположения метильных групп [4].

Таким образом, средовые факторы могут влиять на активность генов через эпигенетические маркеры. В одних случаях воздействие длится недолго – столько, сколько необходимо, например, для быстрого ответа нервной клетки путем импульсного выброса нейромедиатора на стимулирующий сигнал, в других оно имеет долговременный характер, а иногда сохраняется на всю жизнь, например, при запоминании какого-то яркого события [1].

Присоединение или отщепление ацетильных и метильных групп либо других марке-

ров помогает головному мозгу реагировать на внешние воздействия и приспосабливаться к изменяющимся условиям. Однако данные процессы могут иметь и негативные последствия: они отвечают за пристрастие к наркотикам и депрессию в тех случаях, когда модификация нарушается. Об этом свидетельствуют результаты опытов на животных и посмертное исследование тканей головного мозга людей с различными психическими отклонениями [2].

Каким же образом наркотики и другие вещества могут влиять на центр вознаграждения в головном мозге? Имеются многочисленные свидетельства того, что в ответ на прием кокаина, опиатов и других веществ, вызывающих химическую зависимость, происходят существенные изменения в экспрессии многих генов. Некоторые из таких изменений отмечаются даже спустя месяцы после приема препарата, и механизм столь длительного воздействия совершенно не изучен.

Может ли кокаин влиять на активность генов в клетках центра вознаграждения через изменение эпигенетической маркировки? Прием всего одной дозы кокаина приводит к масштабному изменению экспрессии генов, о чем свидетельствует повышение концентрации в среде матричных РНК [11].

Еще более интересные события происходят при хронической наркотизации: какое-то количество активированных генов после ежедневных введений «замолкают», то есть становятся нечувствительными к наркотику. Однако подавляющее их число ведет себя иначе: после первой дозы они некоторое время остаются активными, но при хронической наркотизации их активность повышается еще больше и сохраняется иногда в течение нескольких недель после прекращения введений наркотика [5].

Более того, эти гены остаются высокочувствительными к кокаину, даже если сделать перерыв в инъекциях. Хроническое введение кокаина подготавливает гены к будущей активации – по существу, они «помнят» о возбуждающем действии вещества. Так эпигенетические воздействия создают предпосылки для развития наркозависимости [11].

Регулярное введение кокаина мышам избирательно изменяет конфигурацию набора ацетильных и метильных групп сотен генов в клетках центра вознаграждения. Данный процесс приводит к локальной декомпактизации хроматина, и гены в этой области оказываются незащищенными. Многие изменения в картине экспрессии генов преходящи – они наблюдаются не более нескольких часов после введения наркотика. Другие сохраняются гораздо дольше, иногда до месяца [5].

Изменение под влиянием кокаина активности ферментов, катализирующих эпигенетическое маркирование, имеет долговременный характер, что соответствующим образом сказывается на активности маркированных генов и на реакции животных на последующие инъекции наркотика. Исследования с психоактивными веществами позволили предположить, что алкоголь, принимаемый матерью во время беременности, может вызвать эпигенетические изменения в ДНК плода [9]. Для изучения механизма влияния алкоголя на экспрессию генов австралийские генетики использовали мышей с шерстью разного цвета. Цвет шерсти у этих мышей, коричневый или желтоватый, меняется именно под действием эпигенетических факторов окружающей среды. Таким образом, в случае этих мышей очень легко понять, влияют ли измененные условия окружающей среды на экспрессию генов. Ученые скрещивали женских особей мышей с двумя копиями гена, ответственного за желтый цвет шерсти, с мужскими особями с «коричневыми» генами. В этом случае наиболее вероятно рождение потомства с пестрой шерсткой (67%), но возможны и мышата с желтой или коричневой шерсткой (примерно по 16%). Такое соотношение должно сохраниться, если условия окружающей среды не влияют на экспрессию генов. Затем беременным мышам давали алкоголь вместо воды. Их не ограничивали в употреблении спиртного в первую половину беременности, и уровень алкоголя в их крови составлял 0,12%. В результате этого среди новорожденного потомства число коричневых мышат вдвое превышало ожидаемое [9]. Таким образом, было доказано влияние алкоголя на экспрессию генов у мышей – он способен «включать» и «выключать» их. Следующим этапом исследования стало изучение ДНК в клетках печени новорожденных мышат. Выяснилось, что 15 генов «детей алкоголя» работали не так, как у обычных мышей: их активность изменилась. За что именно ответственны «измененные» гены, выяснить не удалось, однако точно можно сказать, что влияние алкоголя на мышей не ограничивается генами цвета шерсти, а распространяется на весь организм. Скорее всего, такой же механизм действует и на эмбрионы людей [8].

«Алкогольное» потомство мышей, кроме того, проявляло некоторые признаки фетального алкогольного синдрома, в част-

ности сниженный вес тела и уменьшенный череп.

В будущем генетики планируют выяснить, являются ли изменения в функционировании генов, вызванные алкоголем, устойчивыми, и возможна ли их передача по наследству. Кроме того, они надеются найти более твердые аргументы в пользу генетической природы фетального алкогольного синдрома [12]. Если удастся выяснить, экспрессию каких именно генов нарушает алкоголь, обследование на наличие синдрома можно будет проводить у новорожденных младенцев. Такие больные смогут получить больше возможностей для существования в обществе, если окажутся под социальной защитой специальных программ с самого раннего детства.

Механизмы депрессии, как и механизмы наркозависимости, были исследованы в экспериментах на животных. Мышей, отличающихся спокойным поведением, помещали в одну клетку с агрессивными собратьями. Через десять дней совместного проживания у уравновешенных животных появляются признаки депрессии: они не проявляют никакого интереса к любимым сладостям и к особям противоположного пола, становятся беспокойными и необщительными, а некоторые непрерывно едят и жиреют. Иногда такое состояние сохраняется в течение нескольких месяцев после стрессового воздействия и проходит только в результате длительного лечения антидепрессантами [8,14].

Многие изменения, обусловленные стрессом, исчезают, если животному в течение месяца давать имипрамин, один из широко применяемых в психиатрии антидепрессантов. Аналогичные эпигенетические изменения были обнаружены в ДНК головного мозга людей, которые умерли, находясь в депрессивном состоянии [10].

Несмотря на то, что депрессия – широко распространенное психическое расстройство, ей подвержены далеко не все. Такая же ситуация наблюдается и среди животных. Примерно треть мышей, находившихся в стрессовой ситуации, избежали депрессии, при том что устойчивость проявлялась на уровне генов. Многие из тех эпигенетических изменений, которые произошли у мышей, впадших в депрессию, отсутствовали у их стойких собратьев. Зато у них произошли эпигенетические изменения в других генах клеток центра вознаграждения головного мозга, отличные от таковых у пострадав-

ших грызунов. Отсюда следует, что возможна альтернативная эпигенетическая модификация, которая носит защитный характер, и что устойчивость к стрессу – это не результат отсутствия генетически обусловленной склонности, а влияние эпигенетической программы: она включается, чтобы противостоять хроническому травмирующему психику воздействию [4].

Среди «защитных» генов, эпигенетически модифицированных у стойких к стрессу мышей, много таких, чья активность восстанавливается до нормы у депрессивных грызунов, пролеченных имипрамином. Это означает, что у людей, склонных к депрессии, антидепрессанты оказывают свое действие, помимо всего прочего запуская те же защитные эпигенетические программы, которые естественным образом работают у более стойких индивидов. В таком случае следует искать не только новые, более мощные антидепрессанты, но и вещества, мобилизующие защитные системы организма [14].

Основная задача эпигенетики на ближайшее десятилетие – применение на практике новых знаний об эпигенетических модификациях. Речь идет прежде всего о разработке более совершенных подходов к лечению больных с различными психическими расстройствами. Показано, что лекарственные вещества, которые защищают ацетильные группы гистонов, инактивируя ферменты, эти группы отщепляющие, оказывают мощное антидепрессивное действие [14].

Обнадеживающие результаты пока не позволяют говорить о прорыве в лечении депрессивных больных. Фермент гистон-деацетилаза, катализирующий отщепление ацетильных групп, имеется в клетках самых разных областей головного мозга, а также во всех других органах и тканях, и лекарство, неизбирательно подавляющее его активность, будет оказывать нежелательное побочное действие. Альтернативой мог бы стать синтез веществ, подавляющих активность только тех разновидностей гистон-деацетилазы, которые присутствуют в областях головного мозга, отвечающих за психическое состояние человека, например, в центре вознаграждения. Можно также попытаться идентифицировать другие белки, участвующие в эпигенетической модификации хроматина клеток головного мозга [8].

Но самый перспективный путь – выявление генов, подвергающихся эпигене-

тической модификации при депрессии: генов, связанных с синтезом рецепторов специфических нейромедиаторов или сигнальных белков – тех, например, которые участвуют в активации нейронов. Тогда можно будет направить все усилия на поиск лекарственных веществ, которые инактивируют эти конкретные гены или их продукты [10].

Опыты на мышах продемонстрировали роль «долгоживущих» эпигенетических изменений в развитии таких патологических состояний, как наркозависимость, депрессия, шизофрения. Дальнейшие исследования позволят найти новые способы лечения психических заболеваний, но пока в данном направлении сделаны лишь первые шаги.

Выводы

1. В формировании наркотической и алкогольной зависимости, психических изменений у человека участвуют наряду с генными эпигенетические механизмы, связанные с перестройкой активности генов.

2. Внешние факторы участвуют в формировании и хронизации наркотической зависимости через эпигенетические изменения.

Список литературы

1. Назаренко С.А. Эпигенетическая регуляция активности генов и ее эволюция. В кн. Эволюционная биология. Томск: ТГУ. – 2002. – Т. 2. – С. 82–93.
2. Пальцев М.А., Залетаев Д.В. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2009. – 456 с.
3. Allis C.D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M-L. Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 1-st edition. – 2007. – 520 p.
4. Bird A. Perceptions of epigenetics // Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 396–398.
5. Cameron N.M. Epigenetic Programming of Phenotypic Variations in Reproductive Strategies in the Rat through Maternal Care // Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20. – № 6. – P. 795–801.
6. Chandler V.L. Paramutation: From Maize to Mice // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 641–645.
7. Cloud J. Why DNA Isn't Your Destiny // Time. – 2010. – Vol. 175. – № 2. – P. 74–79.
8. Dempster E.L., Pidsley R., Schalkwyk L.C., Owens S. et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder // Human Molecular Genetics. – 2011. – Vol. 20. – № 24. – P. 4786–4796.
9. Kaminen-Ahola N., Ahol A., Maga M., Mallitt K-A., Fahey P. et al. Maternal Ethanol Consumption Alters the Epigenotype and the Phenotype of Offspring in a Mouse Model // PLoS Genet. – 2010. – Vol. 6. – № 1. – P. 1000811.
10. Melas P.A., Rogdaki M., Osby U., Schalling M. et al. Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic

drug treatment and disease onset // *The FASEB Journal*. – 2012. DOI: 10.1096/fj.11-202069.

11. Roth T.L., Roth E.D., Sweatt J.D. Epigenetic Regulation of Genes in Learning and Memory // *Essays in Biochemistry*. – 2010. – Vol. 48. – № 1. – P. 263–274.

12. Sananbenesi F, Fischer A. The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases // *Biol Chem*. – 2009 Nov. – № 390(11). – P. 1145–53.

13. Shahaf Peleg S., Sananbenesi F., Zovoilis A., Burkhardt S. et al. Altered Histone Acetylation Is Associated with Age-Dependent Memory Impairment in Mice // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – № 5979. – P. 753–756.

14. Stahl S.M. Psychotherapy as an epigenetic ‘drug’: Psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2011. 28 november. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01301.x.

15. Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. Epigenetic Regulation in Psychiatric Disorders // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2007. – Vol. 8. – P. 355–367.

References

1. Nazarenko S.A. *Jevoljcionnaja biologija*. Tomsk: TGU, 2002, vol. 2, pp. 82–93.

2. Palcev M.A., Zaletaev D.V. *Sistemy geneticheskikh i jepigeneticheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij* [System of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer]. Moscow, Medicina, 2009.

3. Allis C.D., Jenuwein T., Reinberg D., Caparros M-L. *Epigenetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1-st edition, 2007.

4. Bird A. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 396–398.

5. Cameron N.M. // *Neuroendocrinology*, 2008, vol.20, no.6, pp. 795–801.

6. Chandler V.L. *Cell*, 2007, vol. 128, pp. 641–645.

7. Cloud J. *Time*, 2010, vol.175, no. 2, pp. 74–79.

8. Dempster E.L., Pidsley R., Schalkwyk L.C., Owens S. et al. *Human Molecular Genetics*, 2011, vol.20, no. 24, pp. 4786–4796.

9. Kaminen-Ahola N., Ahol A., Maga M., Mallitt K-A., Fahey P. et al. *PLoS Genet*, 2010, vol.6, no1, e1000811.

10. Melas P.A., Rogdaki M., Osby U., Schalling M. et al. *The FASEB Journal*, 2012. DOI: 10.1096/fj.11-202069.

11. Roth T.L., Roth E.D., Sweatt J.D. *Essays in Biochemistry*, 2010, vol.48, no. 1, pp. 263–274.

12. Sananbenesi F, Fischer A. *Biol Chem.*, 2009, vol.390, no. 11, pp. 1145–1153.

13. Shahaf Peleg S., Sananbenesi F., Zovoilis A., Burkhardt S. et al. *Science*, 2010, vol. 328, no. 5979, pp. 753–756.

14. Stahl S.M. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2011, 28 november. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01301.x.

15. Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, vol. 8, pp. 355–367.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального ГБОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 519.6:577.359

**МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ЭФФЕКТА БЛОКАДЫ СИНТЕЗА
ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ КРЫС****Павлов А.Н., Семьячкина-Глушковская О.В., Павлова О.Н.,
Бибикова О.А., Синдеев С.С.***ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»,
Саратов, e-mail: pavlov_lesha@mail.ru*

В данной работе исследовалось влияние блокады активности NO-синтазы – NG-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME, 10 мг/кг) на динамику кровяного давления у самок и самцов белых крыс. На основе метода мультифрактального анализа показано, что блокада синтеза NO сопровождается уменьшением сложности динамики кровяного давления у крыс обоего пола. Соответствующий эффект более выражен у самок по сравнению с самцами, что связано с более выраженной у них чувствительностью к дефициту NO и более высокой кардиоваскулярной устойчивостью к развитию артериальной гипертонии. Мультифрактальный анализ на основе вейвлет-преобразования может быть эффективным инструментом для классификации состояний сердечно-сосудистой системы по сильно нестационарным экспериментальным данным. Этот инструмент, в частности, может быть полезен в качестве индикатора отклика организма на изменение уровня NO в крови.

Ключевые слова: кровяное давление, оксид азота, мультифрактальный анализ**MULTIFRACTAL CHARACTERIZATION OF BLOCKADE OF NO-SYNTHESIS
ON DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE IN RATS****Pavlov A.N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Pavlova O.N., Bibikova O.A., Sindeev S.S.**
Saratov State University, Saratov, e-mail: pavlov_lesha@mail.ru

Here we studied the influences of blockade of NO-synthase activity – NG-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME, 10 mg/kg) on the blood pressure dynamics in male and female album rats. Based on multifractal analysis, we show that the blockade of NO-synthesis is accompanied by a reduction of complexity in blood pressure dynamics for rats of both sexes. The given phenomenon is more expressed in females due to their greater sensitivity to NO deficiency and higher cardiovascular resistance to hypertension development compared with males. The multifractal analysis based on the wavelet-transformation can be a useful new method for classification of condition of cardiovascular system with assessment of strongly time-dependent experimental data, in particular, for the evaluation of changes of NO levels in blood.

Keywords: blood pressure, nitric oxide, multifractal analysis

Оксид азота (NO) играет важную роль в регуляции центральной и периферической циркуляции кровотока, контролирует расширение и расслабление гладких мышц стенок сосудов, оказывает стресс-лимитирующие эффекты, обеспечивает баланс вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему (ССС) [7, 9]. Недостаток NO приводит к развитию артериальной гипертонии [1, 2]. За последние годы было установлен широкий спектр биологического действия, которое оказывает молекула NO. Так, за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы в 1998 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

По этой причине важное прогностическое и диагностическое значение могут иметь исследования, направленные на разработку эффективных диагностических маркеров состояния сердечно-сосудистой системы при разных физиологических состояниях организма в условиях изменения активности NO-синтазы.

Целью данной работы является исследование эффектов активности NO-синтазы

на динамику кровяного давления у самок и самцов крыс на основе метода мультифрактального анализа, являющегося одним из наиболее эффективных математических инструментариев для статистического анализа сигналов сложной структуры [6]. В соответствии с результатами и выводами работ [3, 5], этот метод позволяет решать задачи ранней диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы по сравнительно коротким сигналам и по своим потенциальным возможностям превосходит многие стандартные подходы. Применение вейвлет-преобразования в качестве составной части данного инструмента исследования позволяет игнорировать проблему нестационарности физиологических сигналов, регистрируемых во время переходных процессов [4].

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 23 белых крысах разного пола массой 250–300 г. Для прямого измерения кровяного давления (КД) животным были имплантированы внутрисосудистые катетеры под нембуталовым наркозом (45 мг/кг). Непрерывная регистрация частоты сердечных сокращений

(ЧСС) и КД осуществлялась с помощью совместимого с компьютером многоканального измерительно-вычислительного комплекса PowerLab/400 ML401 и программного обеспечения Chart 4 (ADInstruments Ltd., Австралия). Блокада активности NO-синтазы осуществлялась путем введения *N^G-nitro-L-arginine-methyl-ester* (L-NAME, 10 мг/кг, Sigma Chemical Co, iv). Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием пакета программ Matlab 7.1.

Более детальный анализ сигналов КД проводился с помощью метода мультифрактального анализа, основанного на вейвлет-преобразовании [6], который осуществляет количественное описание структуры физиологического процесса в терминах спектра сингулярностей. Расчет данного спектра осуществляется в два этапа. Вначале проводится вейвлет-преобразование анализируемого сигнала $x(t)$

$$W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (1)$$

где вейвлет-функция ψ подвергается масштабным преобразованиям и переносам, которые задаются параметрами a и b . В качестве $x(t)$ рассматривается последовательность извлеченных в ходе предварительной обработки временных интервалов, определяющих текущие значения периода колебаний КД. При наличии особенностей (сингулярностей) сигнала $x(t)$ в момент времени $t = b^*$ для коэффициентов вейвлет-преобразования $W(a, b^*)$ характерно наличие экспоненциального поведения следующего вида

$$W(a, b^*) \sim a^h, \quad (2)$$

где величина h (показатель Гельдера) описывает локальную нерегулярность сигнала и характеризует его корреляционные свойства. Обычно дополнительно рассматривается зависимость $h(q)$, где индекс q характеризует масштаб наблюдения – мелкомасштабная структура (отрицательные q) или крупномасштабная (положительные q). Более детальное описание метода приводится в статьях [3, 6].

Достоинством метода мультифрактального анализа является то, что его эффективность не зависит от свойства стационарности регистрируемых физиологических процессов. В частности, в работе П. Иванова с соавторами, опубликованной в журнале «Nature» [5], было показано, что физиологические процессы в динамике сердечно-сосудистой системы относятся к классу мультифрактальных процессов, и на основе расчета спектра сингулярностей $D(h)$ можно диагностировать ранние этапы трансформации нормальных физиологических процессов в патологические. Аналогичный вывод при исследовании стресс-индуцированных реакций организма был сделан в наших исследованиях, проводившихся на крысах [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что блокада активности NO-синтазы при введении L-NAME приводила к уменьшению ЧСС, и эти изменения зависели от пола животного. Самки крыс демонстрировали более выраженные изменения в динамике ЧСС: увеличение среднего КД на 25%, по сравнению с 17% у самцов ($p < 0,05$),

уменьшение ЧСС на 18% по сравнению с 10% у самцов ($p < 0,05$). При этом не наблюдалось значимых статистических отличий между самками и самцами по базовым уровням среднего КД и ЧСС.

Было обнаружено, что как самки, так и самцы крыс демонстрировали сходные реакции при блокаде активности NO-синтазы, характеризующиеся с помощью количественных критериев мультифрактального анализа (ширины спектра сингулярностей Δh и количественной меры корреляционных свойств $h(0)$, т.е. значением показателя Гельдера, соответствующим максимуму спектра $D(h)$). Для базового уровня были получены следующие значения Δh : $0,37 \pm 0,11$ (самцы) и $0,35 \pm 0,10$ (самки). Таким образом, сигналы КД характеризуются мультифрактальной структурой ($\Delta h > 0$), и при этом отсутствуют статистические различия в зависимости от пола животного. Положение максимума спектра сингулярностей $h(0)$ для самцов ($1,22 \pm 0,23$) и самок ($1,14 \pm 0,18$) также свидетельствуют о недостоверных статистических различиях корреляционных свойств.

После введения L-NAME наблюдается уменьшение обоих количественных критериев Δh и $h(0)$, что позволяет сделать вывод об уменьшении сложности динамики КД. Так, уменьшение Δh свидетельствует о более выраженной однородности сигнала (предел $\Delta h = 0$ соответствует моноскейлинговой структуре физиологического процесса), изменение $h(0)$ можно интерпретировать как изменение «гладкости» анализируемого процесса. В результате проведенных расчетов были получены следующие значения рассматриваемых количественных критериев: $\Delta h = 0,31 \pm 0,10$ (самцы) и $\Delta h = 0,24 \pm 0,11$ (самки); $h(0) = 1,13 \pm 0,21$ (самцы) и $h(0) = 0,88 \pm 0,23$ (самки). Таким образом, для самцов наблюдалось уменьшение Δh в среднем на 16% и снижение $h(0)$ на 7%, для самок соответствующее уменьшение характеристик составило 31% (для Δh) и 24% (для $h(0)$), то есть самки демонстрируют более чем в 2 раза выраженные реакции по критерию степени мультифрактальности и более чем в 3 раза – по корреляционным характеристикам. Данные результаты согласуются с выводами статьи [8], где аналогичный эффект исследовался другим методом, основанным на описании сложности мгновенных частот ритмических процессов в сигналах КД в низко- и высокочастотных областях.

Заключение

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что блокада синтеза NO

приводит к уменьшению сложности динамики КД у крыс, и данный эффект является более выраженным у самок, чем у самцов. Существование отличий в реакциях в зависимости от пола животного ассоциируется с более высокой кардиоваскулярной устойчивостью к развитию артериальной гипертонии у самок по сравнению с самцами.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мультифрактальный анализ на основе вейвлет-преобразования представляет собой эффективный инструмент обработки физиологических сигналов, который может быть успешно применен для классификации состояний сердечно-сосудистой системы по сильно нестационарным экспериментальным данным. Этот инструмент, в частности, может быть полезен в качестве индикатора отклика организма на изменение уровня NO в крови.

Работа была поддержана Министерством образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 14.В37.21.0216).

Список литературы

1. Анищенко Т.Г., Глушковская-Семьякина О.В., Бердникова В.А., Синдякова В.А. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.143. – № 2. – С. 136–140.
2. Половые различия в содержании оксида азота у здоровых и гипертензивных крыс в условиях покоя и стресса / О.В. Глушковская-Семьякина, Т.Г. Анищенко, Т.А. Синдякова, О.В. Лексина, В.А. Бердникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.142. – № 1. – С. 13–17.
3. Павлов А.Н., Анищенко В.С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов // Успехи физических наук. – 2007. – Т. 177, Вып. 8. – С. 859–876.
4. Addison P.S. The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. – Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
5. Ivanov P.Ch., Nunes Amaral L.A., Goldberger A.L., Havlin S., Rosenblum M.G., Struzik Z.R., Stanley H.E. Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. – 1999. – Vol. 399. – P. 461–465.
6. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets // Int. J. Bifurcation Chaos. – 1994. – Vol. 4. – P. 245–302.
7. Orshal J., Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. R233–R249.
8. Pavlov A.N., Anisimov A.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Matasova E.G., Kurths J. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform // Physiological Measurement. – 2009. – Vol. 30. – P. 707–717.
9. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 55. – P. 271–324.

References

1. Anishchenko T.G., Glushkovskaya-Semyachkina O.V., Berdnikova V.A., Sindyakova T.A. Sex-related differences in cardiovascular stress reactivity in healthy and hypertensive rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2007. Vol.143. pp.178–181.
2. Glushkovskaya-Semyachkina O.V., Anishchenko T.G., Sindyakova T.A., Leksina O.V., Berdnikova V.A. Sex-related differences in nitric oxide content in healthy and hypertensive rats at rest and under stress conditions // Bulletin of experimental biology and medicine. 2006. Vol. 142. pp. 9–11.
3. Pavlov A.N., Anishchenko V.S. Multifractal analysis of complex signals // Physics-Uspeski. 2007. Vol. 50. pp. 819–834.
4. Addison P.S. The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. – Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
5. Ivanov P.Ch., Nunes Amaral L.A., Goldberger A.L., Havlin S., Rosenblum M.G., Struzik Z.R., Stanley H.E. Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. 1999. Vol. 399. pp. 461–465.
6. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets // Int. J. Bifurcation Chaos. 1994. Vol. 4. pp. 245–302.
7. Orshal J., Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone // Am. J. Physiol. 2004. Vol. 286. pp. R233–R249.
8. Pavlov A.N., Anisimov A.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Matasova E.G., Kurths J. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform // Physiological Measurement. 2009. Vol. 30. pp. 707–717.
9. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. pp. 271–324.

Рецензенты:

Киричук В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чуевского ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов;
Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов.
Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК [612.172.4 + 612.176](043.3)

СОСУДИСТЫЕ И ХРОНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕССА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бибикина О.А., Синдеева С.А.,
Семячкин-Глушковский И.А., Зинченко Е.М., Кассима М.А.,
Аль-Фатле Ф., Фльхассани Л.С.

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Саратов, e-mail: glushkovskaya@mail.ru

Кардиоваскулярная стресс-реактивность является индикатором физиологического состояния сердечно-сосудистой системы, наглядно отражая диапазон ее приспособительных возможностей, и в частности, устойчивость к развитию артериальной гипертензии. На ранних этапах онтогенеза на фоне низких адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы отмечается избыточность кардиоваскулярных ответов при стрессе. Так, у инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены, чем у половозрелых особей. Созревание сердечно-сосудистой системы сопровождается повышением устойчивости к стрессу и снижению кардиоваскулярной стресс-реактивности. Старческий период характеризуется повышением базальных и стрессорных уровней артериального давления на фоне развития хронотропной рефрактерности к стрессу. Действительно, у старых крыс по сравнению с половозрелыми животными развивается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций.

Ключевые слова: кардиоваскулярная стресс-реактивность, онтогенез

THE VASCULAR AND CHRONOTROPIC EFFECTS OF STRESS IN RATS WITH DIFFERENT AGES

Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Anishchenko T.G., Bibikova O.A., Sindeev S.A.,
Semyachkin-Glushkovskij I.A., Zinchenko E.M., Kassim M.A., Ali-Fatle F., Flihasani L.S.
Saratov State University, Saratov, Saratov, e-mail: glushkovskaya@mail.ru

The cardiovascular stress-reactivity is the indicator of physiological condition of cardiovascular system reflecting the adaptive capacity, in particular, the resistance to hypertension development. The early stage of ontogeny is characterized by less adaptive capacity of cardiovascular system and high cardiovascular reactivity to stress. So, in infant rats both chronotropic and vascular effects of stress are greater than in adult animals. Development of cardiovascular system is accompanied by increase in resistance to stress and decrease in cardiovascular stress-reactivity. The old age is associated with the elevated basal and stressed blood pressure levels and chronotropic reactivity to stress. Indeed, old rats compared with adult animals demonstrated myocardial apathy to stress and elevated pressure stress-responses.

Keywords: cardiovascular stress-reactivity, ontogeny

У инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены по своей интенсивности, чем у половозрелых особей, что свидетельствует, во-первых, о неэкономном режиме функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) при стрессе на ранних этапах онтогенеза, и во-вторых, о совершенствовании механизмов адаптации ССС к стрессу с возрастом. У старых крыс по сравнению с половозрелыми самцами отмечается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций, что рядом авторов [8, 12] рассматривается как проявление стрессорной дезадаптации ССС на поздних этапах онтогенеза.

В наших предыдущих работах было показано, что изменения базального уровня артериального давления (АД) в онтогенезе сопряжены с возрастными особенностями устойчивости к развитию артериальной гипертензии (АГ) [1]. Повышенные показатели АД, наблюдаемые у инфантильных,

и особенно, у старых крыс по сравнению с половозрелыми особями, сочетаются со сниженной устойчивостью к развитию АГ, что свидетельствует об узком диапазоне приспособительных возможностей ССС на начальных и поздних этапах онтогенеза.

Механизмы возрастных особенностей устойчивости к развитию АГ мало изучены. В настоящее время активно обсуждается вопрос о возрастных изменениях в кардиоваскулярной стресс-реактивности как об общем неспецифическом проявлении адаптивных и резервных возможностей ССС [8, 12]. В частности, существует предположение, что возрастные изменения в кардиоваскулярной стресс-реактивности являются прямым отражением устойчивости к развитию сосудистых заболеваний, включая АГ [10, 11].

Важно отметить, что исследования в этой области крайне малочисленны и носят, в основном, феноменологический характер без системного изучения механизмов, лежащих в основе возрастных особенностей кардиоваскулярной чувствитель-

ности к стрессу и устойчивости к развитию АГ. Для решения указанной проблемы были проведены эксперименты по изучению изменений в онтогенезе кардиоваскулярной стресс-реактивности.

Цель работы – изучение возрастных особенностей структуры кардиоваскулярной стресс-реактивности.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на 29 самцах белых беспородных крыс. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Регистрацию гемодинамических параметров – среднего артериального давления (ср.АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у бодрствующих крыс осуществляли на компьютерно-вычислительном комплексе для прямой регистрации кровяного давления у мелких животных (PowerLab/400 ML 401, ID Instruments, 2002, Австралия) с программным обеспечением Chart 4, оснащенный датчиками кровяного давления (MLT0699, PowerLab, ID Instruments). С этой целью за сутки до экспериментов животным вживлялся полиэтиленовый катетер в аорту через ле-

вую ветвь сонной артерии под общей нембуталовой анестезией (0,40 мг/кг, ip). Кардиоваскулярная стресс-реактивность изучалась у инфантильных ($n = 9$, 6-недельный возраст, масса 50–70 г) и старых ($n = 10$, 24–30-месячный возраст, масса 340–380 г) крыс по сравнению с половозрелыми особями ($n = 10$, 5–7-месячный возраст, 220–270 г) в условиях 60-минутного иммобилизационного стресса.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 5.0. Различия считались достоверными при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты исследования показали, что инфантильные крысы по сравнению с половозрелыми особями более чувствительны к стрессу по показаниям ср.АД и ЧСС. Так, у инфантильных крыс по сравнению с половозрелыми особями на фоне более высоких базальных значений ср.АД (122 ± 8 против 102 ± 2 , $p < 0,05$) наблюдалось более значительное увеличение данного параметра при стрессе (рис. 1).

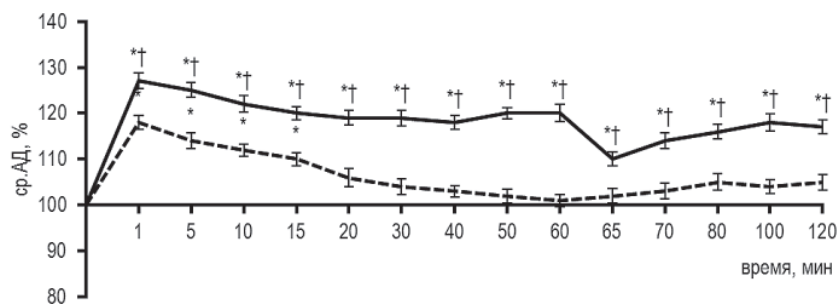


Рис. 1. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) у инфантильных (—) и половозрелых (- - -) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

Так, амплитуда стресс-индуцированных гипертензивных реакций у инфантильных крыс превышала таковую у зрелых самцов в 1,4 раза ($p < 0.05$). При этом у крысят гипертензивные реакции наблюдались на протяжении всего стресса и в течение 60 мин после его отмены, в то время как у половозрелых особей достоверно высокие значения ср.АД регистрировались лишь в первые 15 мин наблюдения, после чего данный показатель постепенно возвращался к базальным значениям. Интенсивность хронотропных эффектов стресса была также более выражена у молодых крысят по сравнению со зрелыми особями (24–34% против 7–22%, $p < 0,05$). Однако восстановление исходного ритма сердечных сокращений происходило быстрее у инфантильных крыс по сравнению с половозрелыми животными (рис. 2). Отметим, что базальные значения ЧСС практически не различались

между значениями инфантильных и половозрелых крыс (369 ± 8 и 381 ± 9 уд./мин).

Таким образом, у половозрелых крыс реакции ССС при стрессе менее выражены как по амплитуде (ср.АД и ЧСС), так и по длительности (ср.АД) по сравнению с инфантильными особями, что свидетельствует о менее интенсивном и более экономном режиме функционирования ССС в условиях стресса у зрелых особей по сравнению с крысятами. Аналогичные результаты были получены в наблюдениях за школьниками. Так было показано, что у старшеклассников 12–16 лет гипертензивные и хронотропные реакции в условиях школьного стресса были выражены в меньшей степени, чем у детей 7–8 лет, что позволило авторам сделать вывод о совершенствовании адаптивных механизмов ССС с возрастом [2].

У старых крыс по сравнению с половозрелыми особями наблюдалось снижение

хронотропных и усиление гипертензивных эффектов стресса. Так, несмотря на примерно одинаковые базальные значения пульса у старых крыс и половозрелых самцов (398 ± 8 и 381 ± 9 уд./мин) в первой группе животных стресс не сопровождался достоверным увеличением ЧСС (рис. 3). В восстановительном периоде у старых особей регистрировалась даже брадикардия. На фоне более высокого уровня ср.АД в покое у старых животных по сравнению с половозрелыми самцами

(133 ± 4 мм рт. ст. против 102 ± 2 мм рт. ст., $p < 0,05$) при стрессе у первых отмечались более выраженные гипертензивные реакции как по амплитуде, так и по длительности, чем у вторых. Так, стресс-индуцированная амплитуда увеличения ср.АД у старых крыс превышала в 1,5 раза ($p < 0,05$) таковую у половозрелых животных. При этом восстановление данного параметра у старых особей происходило в 2 раза медленнее, чем у половозрелых крыс (рис. 4).

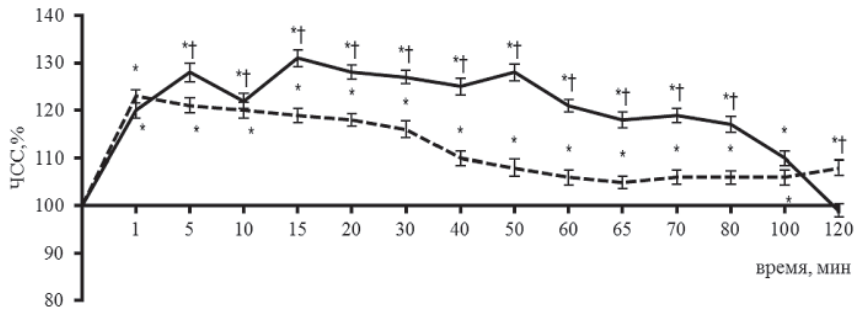


Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС, %) у инфантильных (—) и половозрелых (- - -) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

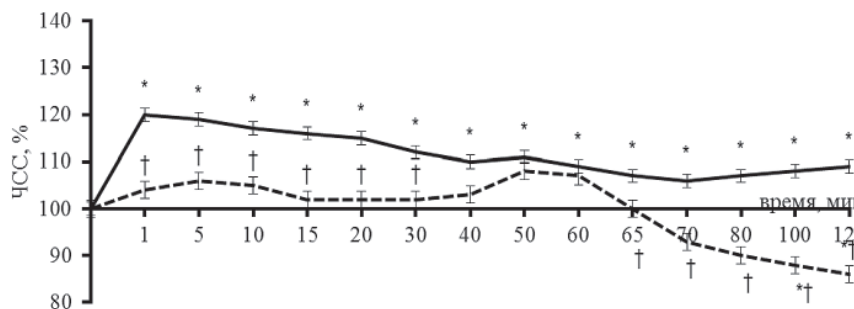


Рис. 3. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС, %) у старых (- - -) и половозрелых (—) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

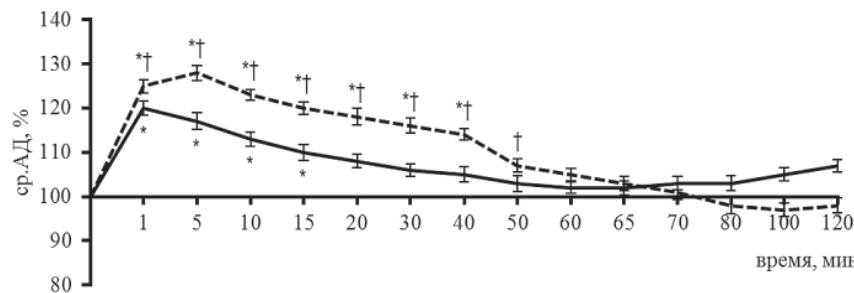


Рис. 4. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) у старых (- - -) и половозрелых (—) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

Снижение хронотропной реактивности к стрессу отмечается у пожилых людей [5] и рассматривается рядом авторов как отражение общебиологического процесса старения

[12], связанного со снижением скорости обменных процессов во всех органах и тканях [3, 4]. Повышение сосудистой чувствительности к стрессу на поздних этапах онтоге-

неза отражает возрастные перестройки как регуляторных механизмов [7], так и морфофункциональных свойств сосудов [13], что выражается в снижении эндотелий-зависимой вазорелаксации [6] и повышении сосудистой чувствительности к вазоконстрикторным факторам [13].

Заключение

В целом, результаты исследования показали, что кардиоваскулярная стресс-реактивность изменяется с возрастом. У инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены по своей интенсивности, чем у половозрелых особей, что свидетельствует, во-первых, о неэкономном режиме функционирования ССС при стрессе на ранних этапах онтогенеза, и во-вторых, о совершенствовании механизмов адаптации ССС к стрессу с возрастом. У старых крыс по сравнению с половозрелыми самцами отмечается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций, что рядом авторов [8, 12] рассматривается как проявление стрессорной дезадаптации ССС на поздних этапах онтогенеза.

Таким образом, результаты изучения хронотропных и сосудистых эффектов стресса у крыс разного возраста свидетельствуют о том, что кардиоваскулярная стресс-реактивность является индикатором состояния ССС, наглядно отражая диапазон ее приспособительных возможностей, и в частности, устойчивость к развитию АГ.

Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Соглашение № 14.В37.21.0853).

Список литературы

1. Сосудистые и кардиальные эффекты стресса у белых крыс разного пола и возраста / Т.Г. Анищенко, О.В. Семьякина-Глушкова, В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, А.С. Кузнецова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 1. – С. 13–17.
2. Гринене Э.Ю., Вайтквичус В.Ю., Марчинскене Э.Ю. Особенности сердечного ритма школьников // Физиология человека. – 1990. – Т. 16. №1. – С. 89–93
3. Прохоров С.А. Старение сердечно-сосудистой системы и долгожительство: клинические особенности и медико-социальные маркеры: дис. ... канд. биол. наук. – Саратов, 2007. – С. 127–134.
4. Токар А.В., Прихотько В.Ю. Гемодинамическая структура артериального давления у здоровых лиц разного возраста // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 46–53.
5. Boutcher S.H., Stocker D.J. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge // Journal of Gerontology. – 1996. – Vol. B51. – P. 261–267.
6. Brandes R., Fleming I., Busse R. Endothelial aging // Cardiovascular Research. – 2005. – Vol. 66. – P. 286–294.
7. Bulpitt C., Rajkumar C., Beckett N. Hypertension in the elderly // Clinician's manual. – London. – 1999. – P. 1005–1015.
8. Jones A., Beda A., Osmond C. Sex-specific programming of cardiovascular physiology in children / A. Jones, et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – №17. – P. 2164–2170.

9. Stawski R., Sliwinski M., Almeida D. Reported exposure and emotional reactivity to daily stressors: The roles of adult age and global perceived stress // Psychology and Aging. – 2008. – Vol. 23. – P. 52–61.

10. Steptoe A., Moses J., Edwards S. Age-related differences in cardiovascular reactions to mental stress tests in women // Health Psychology. – 1990. – Vol. 9. – P. 18–34.

11. Treiber F., Musante L., Kapuku G. Cardiovascular (CV) responsivity and recovery to acute stress and future CV functioning in youth with family histories of CV disease: a 4-year longitudinal study // International Psychophysiological Journal. – 2001. – Vol. 41. – P. 65–74.

12. Uchino B., Birmingham W., Berg C. Are older adults less or more physiologically reactive? A meta-analysis of age-related differences in cardiovascular reactivity to laboratory tasks // The Journals of Gerontology: Physiological Science. – 2010. – Vol. 65, №2. – P. 154–162.

13. Zicha J., Kune J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // Physiological Review. – 1999. – Vol. 79. – P. 1227–1282.

References

1. Anishchenko T.G., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Berdnikova V.A., Kuznocova Ya.V., Kuznecova A.S. Vascular and chronotropic effects of stress in rats of both sexes and age // Bulletin experimental biology and medicine. 2012. no. 1. pp. 13–17.
2. Grinene E.Yu., Vaytkavichus V.Yu., Marchinskene E.Yu. The particularities of heart beat in students in school // Physiology of human. 1990. Vol. 16. no. 1. pp. 89–93
3. Prochorov S.A. The aging of cardiovascular system and longevity: clinical particularities and medical-social markers: The thesis of candidate of biological science. Saratov. 2007. pp. 127–134.
4. Tokar A.B., Prihotko V.Yu. Hemodynamic structure of arterial blood pressure in healthy subject of different ages // Ukraine cardiovascular journal. 2006. no. 3. pp. 46–53.
5. Boutcher S.H., Stocker D.J. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge // Journal of Gerontology. 1996. Vol. B51. pp. 261–267.
6. Brandes R., Fleming I., Busse R. Endothelial aging // Cardiovascular Research. 2005. Vol. 66. pp. 286–294.
7. Bulpitt C., Rajkumar C., Beckett N. Hypertension in the elderly // Clinician's manual. – London. 1999. pp. 1005–1015.
8. Jones A., Beda A., Osmond C. Sex-specific programming of cardiovascular physiology in children / A. Jones, et al. // European Heart Journal. 2008. Vol. 29. no. 17. pp. 2164–2170.
9. Stawski R., Sliwinski M., Almeida D. Reported exposure and emotional reactivity to daily stressors: The roles of adult age and global perceived stress // Psychology and Aging. 2008. Vol. 23. pp. 52–61.
10. Steptoe A., Moses J., Edwards S. Age-related differences in cardiovascular reactions to mental stress tests in women // Health Psychology. 1990. Vol. 9. pp. 18–34.
11. Treiber F., Musante L., Kapuku G. Cardiovascular (CV) responsivity and recovery to acute stress and future CV functioning in youth with family histories of CV disease: a 4-year longitudinal study // International Psychophysiological Journal. 2001. Vol. 41. pp. 65–74.
12. Uchino B., Birmingham W., Berg C. Are older adults less or more physiologically reactive? A meta-analysis of age-related differences in cardiovascular reactivity to laboratory tasks // The Journals of Gerontology: Physiological Science. 2010. Vol. 65, no. 2. pp. 154–162.
13. Zicha J., Kune J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // Physiological Review. 1999. Vol. 79. pp. 1227–1282.

Рецензенты:

Киричук В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии имени И.А. Чуевского ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов;

Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 615.322:615.244:615.015.21

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ СУХОГО И ЕГО СМЕСЕЙ С ЭНТЕРОСОРБЕНТАМИ

Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов И.В.,
Волобой Н.Л., Щербakov Ю.Н.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: liubov.dv@mail.ru

Проведена сравнительная оценка гепатопротекторной активности экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (100 мг/кг) и его смесей с энтеросорбентами углем активированным и СУМС-1 в соотношении 3:1 (133 мг/кг) на модели острого экспериментального гепатита, вызванного у крыс пероральным введением масляного раствора тетрахлорметана в течение 6 суток. В качестве параметров оценки использовали скрининговые тесты (выживаемость, изменение массы тела, коэффициент массы печени) и биохимические показатели крови, характеризующие функции печени. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой при приеме внутрь в течение 21 дня после формирования модельной патологии ослаблял гепатотоксическое действие тетрахлорметана, увеличив выживаемость, массу тела крыс, снизив коэффициент массы печени и улучшив биохимические показатели крови (уменьшилась гиперферментемия, содержание холестерина, триглицеридов и мочевины), хотя восстановления всех показателей не наблюдалось. Введение комбинации изучаемого экстракта с углем активированным не выявило тенденции к улучшению биохимических показателей крови крыс. Вместе с тем, установлена целесообразность сочетания экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого с энтеросорбентом СУМС-1, т.к. при этом отмечается усиление гепатопротекторной активности по сравнению с группой животных, получавших экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой. Данная комбинация может быть положена в основу создания лекарственного препарата для лечения токсического гепатита.

Ключевые слова: экстракт сухой, кукурузы столбики с рыльцами, уголь активированный, энтеросорбент СУМС-1, гепатопротектор, токсический гепатит

COMPARATIVE ANALYSIS OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF CORN SILK DRY EXTRACT AND ITS MIXTURES WITH SORBENTS

Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Smirnov I.V.,
Voloboi N.L., Shcherbakov Y.N.

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

The present study aims to comparative evaluate of hepatoprotective activity of the corn silk dry extract (100 mg/kg) and its mixtures with activated carbon and enterosorbent SUMS-1 at a ratio of 3:1 (133 mg/kg) on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rat. Animals were administered experimental preparations for 21 days after the formation of toxic hepatitis. Screening tests (survival, body weight, liver weight) and biochemical indices of liver function were used as evaluation parameters. Treatment of rats with corn silk dry extract significantly increased survival and body weight, decreased liver weight, hyperenzymemia, cholesterol, triglycerides and urea plasma values. Although a normalization of all parameters were not observed. Treatment with a mixture of the studied extract with activated carbon has not led to an improvement. However, the combined therapy with corn silk dry extract and enterosorbent SUMS-1 was characterized by increased hepatoprotective activity compared with corn silk dry extract therapy. The combination of corn silk dry extract and enterosorbent SUMS-1 can be the basis of a new medicine for the treatment of toxic hepatitis.

Keywords: dry extract, corn silk, activated carbon, enterosorbent SUMS-1, hepatoprotective agent, toxic hepatitis

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, наблюдается значительный рост заболеваемости населения болезнями печени и гепатобилиарной системы [5], что является предпосылкой для расширения ассортимента гепатопротекторов – лекарственных средств, способных усиливать регенераторные процессы в печени. В комплексную фармакотерапию заболеваний гепатобилиарной системы достаточно часто включают различные энтеросорбенты, основное действие которых связано с сорбцией эндогенных токсических веществ и продуктов распада гепатоцитов, что позволяет уменьшить нагрузку на печень и улучшить прогноз течения заболевания [10]. Ряд экс-

периментов доказывает, что последовательное применение гепатопротектора и энтеросорбента позволяет потенцировать их эффект [1, 2], однако отсутствуют данные о возможности совмещения указанных групп веществ в одной лекарственной форме, что связано с вероятной сорбцией активного компонента гепатозащитного средства энтеросорбентом.

На кафедре фармацевтической технологии АГМУ была разработана технология экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого [3], который может стать основой для создания препарата для лечения заболеваний печени. В эксперименте на крысах указанный экстракт проявил гепатопротек-

торную активность в дозировке 100 мг/кг, не уступив действию стандартного препарата Легалона [11], что, по-нашему мнению, связано с присутствием в его химическом составе флавоноидов и фенолокислот [6]. В результате проведения технологических и биофармацевтических исследований установлена возможность изготовления комбинированных таблеток экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого с углем активированным или энтеросорбентом СУМС-1 с высокими показателями теста «Растворение», что свидетельствует об отсутствии или же незначительной сорбции биологически активных веществ экстракта указанными сорбентами [4]. На основании вышеизложенного представляется актуальным фармакологическое подтверждение целесообразности разработки комбинированных таблеток экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого с энтеросорбентом.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и его смесей с энтеросорбентами на течение экспериментального острого токсического гепатита, вызванного у крыс тетрахлорметаном.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой и энтеросорбенты – уголь активированный (УА) и СУМС-1. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой был получен по технологии, разработанной на кафедре фармацевтической технологии АГМУ, и представлял собой сыпучий порошок темно-коричневого цвета, специфического запаха, сладковатого вкуса, растворимый в воде и спирте этиловом 60%. Содержание флавоноидов в экстракте составляло $1,62 \pm 0,02\%$, фенолокислот – $4,31 \pm 0,09\%$, потеря в массе при высушивании – $3,44 \pm 0,17\%$ [6]. Уголь активированный (ЗАО «Медисорб») и СУМС-1 (АООТ «Новосибирский завод медицинских препаратов») были выбраны для исследования на основании их способности сорбировать токсичные продукты среднемолекулярной массы, характерные для развития токсического гепатита [7].

Изучение гепатопротекторной активности проводили в зимне-весенний период на 75 крысах линии Wistar обоего пола массой 195–245 граммов, предоставленных Институтом цитологии и генетики СО РАН. Животные находились в стандартных условиях содержания при естественном световом режиме, свободном доступе к воде и пище. Эксперименты осуществлялись в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [9]. Экспериментальный острый гепатит вызывали путем внутрижелудочного введения животным 1 мл 25% масляного раствора тетрахлорметана в течение 6 суток. Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой (в дозировке 100 мг/кг) и его смеси с сорбентами в соотношении 3:1 (133 мг/кг) вводили перорально в виде

суспензии в 2% крахмальном клейстере 1 раз в сутки в течение 21 дня после формирования модельной патологии. На 28 день эксперимента крыс под легким эфирным наркозом забивали декапитацией с последующим забором биоматериалов (кровь, печень) для исследований.

Для первичной оценки гепатопротекторной активности использовали скрининговые тесты: определяли выживаемость животных, изменение массы тела и коэффициент массы печени. С целью более углубленного изучения влияния экспериментальных препаратов на течение гепатита оценивали биохимические показатели крови крыс, характеризующие функции печени. Уровни глюкозы, альбумина, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов и мочевины в сыворотке крови животных определяли фотометрически с помощью наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли фотометрическим кинетическим методом с использованием наборов фирмы «Human, GmbH» (Германия) [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 6.1. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Соответствие выборок закону нормального распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали критерии Манна-Уитни и Стьюдента. Исследуемые показатели контрольной группы оценивали по сравнению с показателями интактных животных; показатели группы, получавшей экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой, – с контрольными животными; показатели групп, получавших экстракт в смеси с энтеросорбентами, – по сравнению с контрольными животными и животными, получавшими изучаемый экстракт.

Результаты исследования и их обсуждение

Обобщенные данные опытов по определению гепатопротекторной активности изучаемого экстракта и его смесей с сорбентами представлены в таблице.

Развитие токсического гепатита у животных контрольной группы характеризовалось снижением выживаемости до 73,3% (в интактной группе – 100%), снижением массы тела в среднем на 30,0 г и увеличением коэффициента массы печени на 19,4%. Интоксикация тетрахлорметаном сопровождалась гиперферментемией, свидетельствующей о разрушении гепатоцитов и развитии холестаза, а также увеличением в сыворотке крови контрольных животных содержания холестерина, триглицеридов, мочевины и билирубина (до $1,74 \pm 0,19$; $1,73 \pm 0,25$; $5,15 \pm 0,40$ и $6,25 \pm 0,90$ ммоль/л соответственно) и снижением концентрации глюкозы и альбумина по сравнению с интактной группой (на 35 и 32% соответственно).

Влияние экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и его смесей с энтеросорбентами на течение экспериментального острого токсического гепатита

Показатель	Группа наблюдения				
	Интактная (n = 15)	Контроль (n = 11)	Экстракт (n = 15)	Экстракт + УА (n = 15)	Экстракт + СУМС-1 (n = 15)
<i>Скрининговые тесты</i>					
Выживаемость, %	100,0	73,3	100,0	100,0	100,0
Коэффициент массы печени, мг/г	33,50 ± 0,50	40,00 ± 1,05 ¹	35,29 ± 1,05 ²	33,78 ± 0,98 ²	32,24 ± 0,87 ^{2,3}
Изменение массы тела, г	+15,0 ± 2,63	-30,0 ± 3,97	+60,0 ± 2,48	+44,0 ± 3,41	+50,0 ± 2,72
<i>Биохимические показатели</i>					
АЛТ, Е/л	58,6 ± 3,9	110,4 ± 8,1 ¹	78,0 ± 5,4 ²	110,2 ± 6,7	104,2 ± 5,1
АСТ, Е/л	196,6 ± 6,0	312,6 ± 27,9 ¹	274,0 ± 11,4	248,9 ± 8,4 ²	274,9 ± 16,7
ЩФ, Е/л	374,0 ± 18,4	645,6 ± 45,8 ¹	393,2 ± 27,2 ²	500,0 ± 45,1 ^{2,3}	434,9 ± 24,2 ²
ГГТ, Е/л	2,28 ± 0,67	3,36 ± 1,48	2,65 ± 0,64	3,13 ± 0,54	2,65 ± 0,27
Глюкоза, ммоль/л	7,70 ± 0,45	5,00 ± 0,28 ¹	4,81 ± 0,69	5,79 ± 0,38 ³	5,96 ± 0,48 ³
Альбумин, г/л	69,5 ± 0,7	47,1 ± 3,6 ¹	53,5 ± 1,4	44,9 ± 2,1 ³	49,2 ± 1,5
Билирубин, мкмоль/л	4,03 ± 0,66	6,25 ± 0,90	6,28 ± 1,41	6,82 ± 1,67	5,34 ± 1,19
Холестерин, ммоль/л	1,42 ± 0,10	1,74 ± 0,19	0,55 ± 0,12 ²	1,17 ± 0,13 ^{2,3}	0,63 ± 0,12 ²
Триглицериды, ммоль/л	1,60 ± 0,06	1,73 ± 0,25	0,72 ± 0,04 ²	0,64 ± 0,07 ²	0,53 ± 0,05 ^{2,3}
Мочевина, ммоль/л	4,66 ± 0,34	5,15 ± 0,40	3,22 ± 0,22 ²	3,08 ± 0,18 ²	2,58 ± 0,24 ^{2,3}

Примечание: ¹различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); ²различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ³различия статистически значимы по сравнению с группой, получавшей экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой ($p < 0,05$).

Введение экспериментальным животным экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого привело к ослаблению гепатотоксического действия тетрахлорметана: выживаемость крыс повысилась до 100%; масса тела животных увеличилась на 60 г; коэффициент массы печени снизился на 12%. Введение изучаемого экстракта стимулировало нормализацию биохимических показателей крови животных: статистически значимо снизилась активность АЛТ, ЩФ, уровни холестерина, триглицеридов и мочевины (на 29, 39, 68, 58 и 37% соответственно), а также наметилась тенденция к снижению активностей АСТ и ГГТ. На уровни альбумина, билирубина и глюкозы введение указанного препарата практически не повлияло.

Применение экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого совместно с углем активированным привело к изменению некоторых биохимических показателей. Снизилась активность АСТ на 20% по сравнению с контрольной группой, однако статистически значимого изменения по сравнению с группой, принимавшей изучаемый экстракт отдельно, не наблюдалось. Кроме того, произошло увеличение актив-

ности ЩФ, уровней холестерина и глюкозы в крови животных на 27, 112 и 20% соответственно по сравнению с аналогичными показателями крыс, получавших экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой. Следует отметить, что невозможно однозначно интерпретировать вышеуказанные данные. Изменение активности АСТ и уровня глюкозы свидетельствует об улучшении, повышение активности ЩФ и уровня холестерина – о снижении гепатозащитного действия по сравнению с аналогичными показателями животных, получавших экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой.

Терапия животных с острым гепатитом комбинацией экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и энтеросорбента СУМС-1 характеризовалась статистически значимым улучшением показателей скрининговых тестов и биохимических опытов по сравнению с аналогичными показателями как контрольной группы, так и группы животных, получавших изучаемый экстракт отдельно. Коэффициент массы печени снизился до 32,24 ± 0,87 мг/г, что на 9% меньше значения показателей группы, получавшей экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой. Частично восстановился

уровень глюкозы (на 25%), снизились уровни триглицеридов и мочевины (на 26 и 20% соответственно) по сравнению с показателями животных, получавших монотерапию изучаемого экстракта. Кроме того, наблюдалось снижение уровня билирубина на 15% по сравнению с контролем, что не было отмечено в группе животных, получавших экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой. Изменения всех указанных показателей, наблюдавшиеся у животных, получавших смесь изучаемого экстракта с энтеросорбентом СУМС-1, свидетельствовали об усилении гепатопротекторных свойств экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого.

Заключение

Результаты сравнительной оценки гепатопротекторной активности экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и его смесей с энтеросорбентами свидетельствуют о рациональности сочетания изучаемого экстракта с энтеросорбентом СУМС-1, т.к. терапевтический эффект данной комбинации при терапии острого токсического гепатита превосходит аналогичный показатель экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого.

Список литературы

1. Влияние энтеросорбентов на метаболические эффекты гепатопротектора лохенина при экспериментальном токсическом гепатите / А.И. Венгеровский и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – № 4. – С. 40–43.
2. Влияние энтеросорбентов на метаболические эффекты гепатопротектора максара при экспериментальном токсическом гепатите / А.И. Венгеровский и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – № 5. – С. 9–11.
3. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Установление оптимальных параметров экстрагирования биологически активных веществ из кукурузы столбиков с рыльцами // Актуальные вопросы фармацевтической науки и образования: материалы межрег. научн. конференции с международ. участием, посвящ. 70-летию фарм. факультета СибГМУ. – Томск, 2011. – С. 49–53.
4. Жилин М.С., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Выбор оптимального сорбента для получения комбинированных таблеток с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухого // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. – Барнаул, 2011. – Вып. VIII. – С. 59–64.
5. Заболеваемость населения России в 2009 году: стат. матер.: в 3 ч. / Минздравсоцразвития РФ, Департамент развития мед. помощи и курортного дела, ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. – М., 2010. – Ч. 2. – 170 с.
6. Николаева Н.В., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. Исследования по стандартизации экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. – Барнаул, 2011. – Вып. VIII. – С. 149–154.
7. Палий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени (обзор литературы) / Consilium medicum Ukraina. – 2009. – № 3. – С. 8–9.
8. Ратькин Е.В. Гепатопротективные свойства полифенольного комплекса клеточной культуры мааки амурской: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2010. – 24 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
10. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збруч, 1995. – 272 с.
11. Фенольные соединения кукурузы столбиков с рыльцами как основа создания препарата гепатопротекторного действия / Л.Г. Дворникова и др. // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы V Всероссийской конференции с международным участием. – Барнаул, 2012. – С. 260–262.

References

1. Vengerovskii A.I., Golovina E.L., Chuchalin V.S., Saratikov A.S. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 2000, no. 4, pp. 40–43.
2. Vengerovskii A.I., Golovina E.L., Chuchalin V.S., Saratikov A.S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2000, no. 5, pp. 9–11.
3. Dvornikova L.G., Turetskova V.F. *Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 70-letiyu farmatsevticheskogo fakul'teta SibGMU «Aktual'nye voprosy farmatsevticheskoi nauki i obrazovaniya»* (Proceedings of interregional scientific conference with international participation, dedicated seventieth anniversary Faculty of Pharmacy SSMU «Topical issues of Pharmaceutical Science and Education»). Tomsk, 2011, pp. 49–53.
4. Zhilin M.S., Dvornikova L.G., Turetskova V.F. *Aktual'nye problemy farmakologii i farmatsii*, Barnaul, 2011, issue VIII, pp. 59–64.
5. *Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2009 godu: stat. mat.: v 3 ch.* [Morbidity of the population of Russia in 2009: statistical material: in 3 parts]. Moscow, 2010, part 2, 170 p.
6. Nikolaeva N.V., Dvornikova L.G., Turetskova V.F. *Aktual'nye problemy farmakologii i farmatsii*, Barnaul, 2011, issue VIII, pp. 149–154.
7. Paliy I.G. *Consilium medicum Ukraina*, 2009, no. 3, pp. 8–9.
8. Rat'kin E.V. *Candidate's Dissertation in Biology* (SSMU, Tomsk, 2010).
9. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents]. Moscow, Medicine, 2005, 832 p.
10. Skakun N.P., Shman'ko V.V., Okhrirovich L.M. *Klinicheskaya farmakologiya gepatoprotektorov* [Clinical pharmacology of hepatoprotective agents]. Ternopil, Zbruch, 1995, 272 p.
11. Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Nikolaeva N.V., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Voloboi N.L., Smirnov I.V., Shcherbakov Yu.N. *Materialy V Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Novye dostizheniya v khimii i khimicheskoi tekhnologii rastitel'nogo syr'ya»* (Proceedings of the V all-Russian conference with international participation «New advances in chemistry and chemical engineering plant materials»). Barnaul, 2012, pp. 260–262.

Рецензенты:

Зверев Я.Ф., д.м.н., профессор, декан фармацевтического факультета, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Барнаул;

Зуева Е.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией онкофармакологии ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 615.2/3.032:005.22

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ КАК ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В.

*Пятигорский филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России,
Пятигорск, e-mail: alexinio@mail.ru*

С целью поиска новых возможностей оптимизации затрат при использовании лекарственных препаратов, проведен аналитический обзор официальных документов и специальной литературы посвященных причинно-следственной связи дополнительных расходов при нерациональном использовании и нарушении режима приема лекарственных препаратов. В результате систематизации и формализации данных построен контур зависимости дополнительных расходов, связанных с нерациональным использованием лекарственных средств, от технологической и организационно-экономической составляющей комплаенса – фактора удобства применения лекарственных препаратов. Гипотетически обозначена возможность снижения дополнительных затрат при нерациональном использовании лекарственных средств путем создания условий оптимизации удобства применения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лекарственные средства, дополнительные затраты, комплаенс, нерациональное использование, удобство применения

THE EASE OF USE AS AN ECONOMIC FACTOR OF OPTIMIZATION OF THE RATIONAL USE OF MEDICINES

Kuznetsov A.A., Kabakova T.I., Kuznetsov A.V.

*Pjatigorskij filial GBOU VPO «Volgogradskij GMU» Minzdrava Rossii,
Pyatigorsk, e-mail: alexinio@mail.ru*

With the purpose of search of new opportunities of cost optimization in the use of medicines, carried out an analytical review of official documents and special literature devoted to the cause-and-effect relation of the additional costs for the irrational use of and violation of the regimen of medicines. As a result of systematize and formalize these built circuit dependence of the additional costs associated with the irrational use of medicines from the technological and organizational-economic component of the комплаенса – factor ease of application of medicinal products. Hypothetically marked by the ability to reduce the additional costs for the irrational use of medicines through the creation of conditions of optimization of the ease of application of medicinal products.

Keywords: drugs, additional costs, compliance, irrational use, the ease of use

Политика в области здравоохранения предусматривает повышение доступности и качества медицинской, в том числе лекарственной помощи. Однако недостаток финансовых ресурсов требует поиска дополнительных возможностей оптимизации расходов на лекарственное обеспечение населения, которые составляют до 40% от общих затрат на оказание медицинской помощи. Поэтому, в условиях ограниченности ресурсов и безграничности потребностей, возрастает значимость решения проблемы нерационального использования лекарственных средств (ЛС), сопровождаемого значительными экономическими затратами. Так, в Соединенных Штатах Америки дополнительные расходы, связанные с неправильным применением ЛС, исчисляются в 4–5 миллиардов долларов США в год, а в странах Европы – в 9 миллиардов евро в год. Затраты, связанные только с лечением и следствиями шизофрении, составляют для России 4980 млн руб. в год. Экономическое бремя дополнительной медицинской помощи настолько велико, что каждый из возможных методов, обеспечивающий даже

минимальное снижение издержек, должен быть рассмотрен и соотнесен с позитивными потенциальными результатами сбережения ресурсов системы здравоохранения.

Целью работы являлось изучение зависимости дополнительных расходов при нерациональном использовании ЛС от фактора комплаенса – удобства применения лекарственных препаратов (ЛП).

Работа выполнена по взаимосвязанным направлениям. Во-первых, объектом исследования определены дополнительные экономические затраты при оказании лекарственной помощи, а предметом – фактор лекарственного комплаенса. Во-вторых, исследование проводили поэтапно. На первом этапе проведен ретроспективный анализ (2007–2012 гг.) данных по экономическим следствиям нерационального использования ЛС и мерам по решению этой проблемы. Источниками эмпирического материала исследования являлись официальные документы и результаты специальных исследований, опубликованные в медицинской литературе. Понятийно-тематическими единицами семантического анализа текста

выбраны рациональное и нерациональное использование ЛС.

Результаты анализа за исследуемый период показали стабильность структуры и видов дополнительных затрат, свойственных нерациональному использованию ЛС, и стабильный рост внимания государства и исследователей к решению этой проблемы. Абсолютное большинство этих исследований, ежегодный прирост количества которых составил более 10%, посвящено фармакоэкономическому анализу и доказательной эффективности ЛС [3, 6, 9, 10].

В материалах Всемирной Ассамблеи Здравоохранения указывается, что при осуществлении глобальных инициатив, направленных на расширение доступности основных ЛС, наряду с принципом рационального использования ЛС (РИЛС), особенно должен соблюдаться принцип исполнительности пациентами врачебных предписаний (комплаенса). Однако относительно этой проблемы, в результате которой любое, даже самое эффективное ЛС становится малоэффективным, положения ВОЗ, относительно использования, ориентируют в основном на обучение населения правильному применению ЛП. Проблема значимости лекарственного комплаенса затрагивается и в ряде работ ученых в области организации и экономики фармации, но с позиции факторного анализа не детализирована и до настоящего времени не изучалась [2].

Следующий этап исследования был посвящен сопоставлению структуры и видов дополнительных затрат при несоблюдении режима лекарственной терапии и нерациональном использовании ЛС. С помощью набора технических средств и программ был проведен поиск соответствующей информации. При построении операциональных определений, с целью соответствия требованиям объективности и систематичности, единицами контент-аналитического исследования были определены следующие понятийно-тематические единицы: приверженность лечению, приверженность терапии, комплаенс, лекарственный комплаенс, некомплаентность, некомплаентность, несоблюдение режима терапии, нарушение режима приема ЛС, согласие и несогласие на лечение.

В результате фильтрации и сортировки первого смыслового слоя информации, посвященной затратам при нарушении режима приема ЛП, были формализованы следующие их основные виды:

- увеличение расходов на содержание пациента в медицинской организации при увеличении срока госпитализации;

- повышение расходов на лекарственную помощь;

- увеличение расходов на услуги в амбулаторных условиях;

- повышение расходов, связанных с регоспитализацией;

- снижение производительности труда больного, и возможно, членов его семьи, связанные с болезнью и инвалидизацией пациента.

Сопоставление указанных видов затрат с дополнительными расходами, связанными с нерациональным использованием ЛС, позволило характеризовать лекарственную некомплаентность как фактор дополнительных затрат, которые могут иметь различную стоимость как для медицинских организаций, так и для пациента. Проведенный анализ позволил обозначить контуры взаимосвязи дополнительных социально-экономических последствий нерационального использования ЛС и несоблюдения режима лекарственной терапии.

Прием ЛП – фактор, ухудшающий качество жизни, а частый их прием ухудшает его многократно. Особенно это актуально при лечении асимптомных или малосимптомных заболеваний. Но и при лечении тяжелых больных, осознающих необходимость терапии и получающих от нее реальное облегчение, неудобство применения ЛС увеличивает риск некорректного приема препаратов и увеличения затратной части лекарственной терапии [4, 5, 7, 8].

Из вышеприведенного логически поставлена задача следующего этапа исследования – систематизация и формализация данных литературы, отражающих зависимость лекарственного комплаенса от удобства применения – кратности приема, разновидности лекарственных форм, содержания ЛС в лекарственной форме и упаковке, совокупности приданных потребительных свойств и рациональности упаковки.

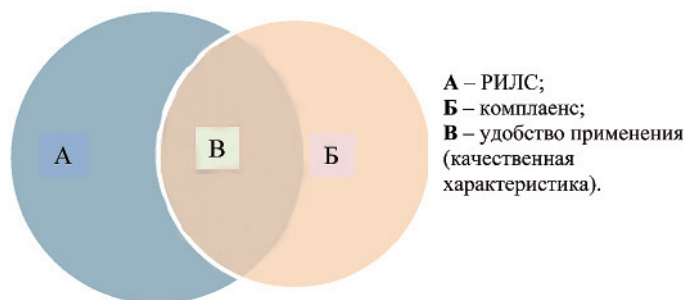
Результаты анализа повторяемости указанных понятийно-тематических единиц позволили выделить растущую тенденцию употребления этих терминов не только в маркетинговых исследованиях, но и в медицинских публикациях, посвященных формированию комплаенса. Систематизация данных созданного информационного блока позволила обозначить значимость удобства применения как технологического, так и организационно-экономического фактора лекарственного комплаенса.

Логическое сопоставление результатов проведенного анализа дало возможность обоснования зависимости дополнительных расходов, связанных с нерациональным использованием ЛС от составляющей комплаенса – удобства применения, оцениваемого

совокупностью приданных потребительских свойств ЛП.

Графически взаимосвязь РИЛС, лекарственного комплаенса и их зависимость от

фактора удобства применения ЛП показанас помощью диаграммы Эйлера-Венна, позволяющей отразить геометрическое представление пересечения множеств общих следствий [1].



Зависимость РИЛС и комплаенса от фактора – удобства применения ЛП

Из приведенной диаграммы следует, что не только лекарственный комплаенс, но и РИЛС являются функцией удобства применения ЛП.

Выводы

1. Построен контур зависимости дополнительных расходов, связанных с нерациональным использованием ЛС от технологической и организационно-экономической составляющей комплаенса – фактора удобства применения ЛП.

2. Обозначена возможность снижения дополнительных затрат при нерациональном использовании ЛС путем создания условий оптимизации удобства применения ЛП.

Список литературы

1. Агарева О.Ю. Дискретная математика: учеб. пособие. – М.: МАТИ-РГТУ, 2012. – 58 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят четвертая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Прогресс в рациональном использовании лекарственных средств (резолюция WHA60/16). – Женева, 2011. – С. 21–23.
3. Доказательная медицина и ее роль в принятии решений в клинической практике / Е.В. Воробьева и др. // Consilium medicum. – 2010. – № 7. – С. 47–50.
4. Кобалава Ж.Д. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). – М., 2009.
5. Мереди П.А. Замена оригинальных медикаментозных препаратов на генерики: биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность различных солей амлодипина // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 18. – С. 1150–1157.
6. Моисеев С.В. Вальсартан: от реалий клинической практики к новым возможностям // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 18 (3). – С. 2–7.
7. Плавинский С.Л. Мероприятия по усилению приверженности терапии. – М.: Акварель, 2010. – 48 с.
8. Приверженность пациентов лечению и выбор антигипертензивной терапии: фокус на лерканидипин / М. Burnier и др. // Consilium medicum. – 2009. – № 10. – С. 19–25.
9. Ростова Н.Б. Проблема рационального выбора и использования лекарственных средств // Новая аптека. – 2009 – № 7. – С. 42–45.
10. Сравнительный фармакоэкономический анализ лечения разными лекарственными схемами пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / Р.М. Гафурова и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10 (часть 1). – С. 53–56.

References

1. Agareva, O.Ju. Diskretnaja matematika: Ucheb. posobie // MATI-RGTU, 2012. 58 p.
2. Vsemirnaja organizacija zdravooxranenija. Shest' desjat chetvertaj asesija Vsemirnoj assamblei zdravooxranenija. Progress v racional'nom ispol'zovanii lekarstvennyh sredstv (rezoljucija WHA60/16). Zheneva, 2011. pp. 21–23.
3. Dokazatel'naja medicina i eerol' v prinjatireshenij v klinicheskopraktike / E.V. Vorob'eva [i dr.]. // Consiliummedicum; 2010. no. 7. pp. 47–50.
4. Kobalava Zh.D. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'juprofilaktiki i lechenijaateroskleroza (IV peresmotr). M., 2009.
5. Meredit P.A. Zamena original'nyh medikamentoznyh preparatov na generiki: bioekvivalentnost' i terapevticheskajaj ekvivalentnost' razlichnyh solej amlodipina / P.A. Meredit // Russkijmedicinskijzhurnal 2009. no. 18. pp. 1150–1157.
6. Moiseev S.V. Valsartan: otreajiklinicheskopraktiki k novymvozmozhnostjam / S.V. Moiseev // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2009. no. 18 (3). pp. 2–7.
7. Plavinskij S.L. Meroprijatija po usileniju priverzhenosti terapii / S.L. Plavinskij. M.: Akvarel', 2010. 48 p.
8. Priverzhennost' pacientovlecheniju i vyborantigipertenzivnojterapii: fokusnalerkanidipin / M. Burnier [i dr.]. // Consiliummedicum. 2009. no. 10. pp. 19–25.
9. Rostova N.B. Problema racional'nogo vybora i ispol'zovanija lekarstvennyh sredstv / N.B. Rostova // Novajaapteka. 2009 no. 7. pp. 42–45.
10. Sravnitel'nyj farmakoeconomicheskij analiz lechenija raznymi lekarstvennymi shemami pacientov, pereznesshih Q-infarktmiokarda / R.M. Gafurova [i dr.]. // Fundamental'nyeissledovanija. 2011. no. 10 (chast' 1). pp. 53–56.

Рецензенты:

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

Маслова Д.В., д.э.н., профессор кафедры бухгалтерского учета, анализа и аудита Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 615.012 + 621.371

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ
КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ МАЛОЙ МОЩНОСТИ В ФАРМАЦИИ****Кузнецов Д.Б.***Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава,
Пермь, e-mail: denis.pfa@gmail.com*

В работе приводится обзор научных данных по воздействию крайне высокочастотного излучения на растворы и биологические объекты. Приведены данные о возможности применения ЭМИ в фармации с целью повышения эффективности технологических процессов и проблемы их внедрения. Обсуждаются механизмы воздействия крайне высокочастотного излучения на биологические объекты, то, каким образом меняются свойства среды и какие проявляются биологические эффекты. Основными значимыми эффектами воздействия ЭМИ является повышение биосинтетической способности, пролонгированный эффект от однократного облучения, а также ослабление действия факторов, отрицательно влияющих на функции клеток и восстановление репрессированной различными способами биосинтетической активности культур. На основании представленных данных дается оценка перспективности разработки аппаратов с системами воздействия крайне высокочастотными излучениями для осуществления производства биофармацевтических продуктов.

Ключевые слова: КВЧ-излучение, нативная агрегация, гидродинамическая неустойчивость, мембраны, ферментация

**PROSPECTS OF ELECTROMAGNETIC EHF-RADIATION
LOW POWER IN PHARMACY****Kuznecov D.B.***Perm of state pharmaceutical academia, Perm, e-mail: denis.pfa@gmail.com*

This paper reviews the scientific evidence on the impact of short-wave radiation on solutions and biological objects. The data on the possibility of using EMR in pharmacy in order to increase the efficiency of processes and problems of implementation. The mechanisms of action of EHF-radiation on biological objects, how can change the properties of the environment and which are shown biological effects. The main significant effects is to increase the impact of EMR biosynthetic capacity, prolonged effect of a one-time exposure, as well as the weakening of the factors that negatively affect the function of cells and restore the repressed ways biosynthetic activity of cultures. From the data presented an assessment of the prospects of the development of vehicles with systems impact EHF radiation for the production of biopharmaceutical products.

Keywords: EHF-radiation, native aggregation, hydrodynamic instability, membranes, fermentation

Электромагнитные волны в миллиметровом диапазоне были освоены в 1965–1966 гг. Именно в эти годы в России под руководством акад. Н.Д. Девяткова и М.Б. Голанта были разработаны и стали серийно выпускаться генераторы на основе широкополосных ламп обратной волны. Ряд исследований показал эффективность использования электромагнитных полей низкой интенсивности в диапазоне 4,6–8,5 мм (КВЧ-излучение) для использования в биотехнологических процессах.

Проблема воздействия низкоинтенсивного КВЧ-излучения на живые организмы является частью общей проблемы воздействия слабых внешних факторов разной физической природы. Воздействие радиоволн КВЧ диапазона успешно изучается и применяется в исследовательской и практической медицине. Исследования проводились также на объектах биотехнологии, которые показывают большие перспективы [18].

Биотехнология сейчас определяется как промышленное использование биологических процессов на основе получения вы-

сокоэффективных форм микроорганизмов, культур клеток и тканей растений и животных с заданными свойствами. Например, установлена зависимость жизнедеятельности микроорганизмов от облучения миллиметровыми волнами.

Получаемые при облучении микроорганизмов эффекты в дальнейшем могут явиться основой новых методов получения вакцин, увеличения продуктивности методов получения антибиотиков [8].

Особенно интересно использование КВЧ-излучения интересно тем, что по сравнению с химическими агентами оно не имеет побочных эффектов (аккумуляция метаболитов и образование новых биохимических цепочек в метаболизме организма).

**Приложение КВЧ-излучения
в производстве
биофармацевтических препаратов**

Исследование действия КВЧ-излучения на микроорганизмы показало, что оно оказывает влияние на морфологию клеток, процесс клеточного деления, ряд биологических свойств бактерий, скорость роста

(выход биомассы), выход ферментов в среде. При этом отсутствовал мутагенный эффект [17].

Н.И. Синицыным установлено, что эти особенности воздействия КВЧ-излучения на водосодержащие среды, приводящие к появлению биологических эффектов, проявляются только в том случае, если водная среда структурирована. При ее отсутствии происходит лишь её обычный тепловой нагрев [15].

Исследования процессов клеточного деления микроорганизмов при воздействии ЭМИ показали, что это влияние сказывается лишь в узких полосах частот. А биологические эффекты облучения могут запоминаться организмами на длительное время [16].

В настоящее время основным, наиболее изученным и наиболее широко используемым объектом биофармацевтики является *E. coli*. В отношении данной бактерии выявлены стимуляция роста, возрастание устойчивости к деградации на длинах волн 5,6–7,2 [4].

Известно, что проводились исследования воздействия ЭМИ в промышленных условиях на Московском экспериментальном пивоваренном заводе ВНИИ безалкогольной промышленности и продуктов брожения совместно с биофаком МГУ им. М.В. Ломоносова и НПО «Исток» в конце 70-х и начале 80-х годов прошлого века [17]. Целью проведенных исследований было изучение возможности использования КВЧ-излучений на клетки дрожжей для интенсификации процесса пивоварения и улучшения качества получаемого продукта. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что облучение инокулята дрожжей миллиметровыми волнами приводит к интенсификации производственного процесса, улучшению вкусовых качеств и питательности пива, при этом сокращая длительность брожения, увеличивается флуксуляционная способность, снижается количество диацетила и альдегидов (токсичные вещества), увеличивается содержание гликогенов, т.е. повышаются питательные свойства пива. Экспериментально были обнаружены еще два важных эффекта КВЧ-излучения: ослабление действия факторов, отрицательно влияющих на функции клеток, а также восстановление репрессированной различными способами биосинтетической активности дрожжевых культур (подобные результаты наблюдались при воздействии и на другие культуры). Эти данные говорят о повышении резистентности исследованных клеток к повреждающим факторам среды.

Это очень важное свойство КВЧ-излучения, так как при производстве про-

биотиков, вакцин или других биофармацевтических продуктов культура используется многократно, т.е. применяется для нескольких циклов ферментации (причем, производственная генерация включает более 100 циклов размножения). В экспериментах было обнаружено еще одно очень важное свойство миллиметровых волн: оказалось, что возможно многократное использование однажды облученной культуры при сохранении ею высокой биосинтетической активности и сокращения длительности ферментации, т.е. имел место эффект пролонгации (более 70 циклов).

Свойства среды и эффекты под воздействием КВЧ-излучения

Известно, что КВЧ-излучение очень сильно поглощается водой. В работе [5] рассмотрено поглощение КВЧ-излучения в водных растворах без ограничения на их толщину и продемонстрирована возможность появления гидродинамической неустойчивости в виде термогравитационной конвекции. Также в работе [1] показано, что при облучении тонких слоев водных растворов (не более 2,0 мм) гидродинамическая неустойчивость имеет иной характер, при котором преимущественно имеет место термокапиллярный эффект [21]. При этом в тонком слое появляется градиент температуры, что не наблюдается в опытах, где облучаемые слои водных растворов более 2 мм. При облучении наблюдались нестационарные и колебательные течения даже при небольших уровнях плотности падающей мощности (5–10 мВт/см²). Появление градиента температуры в конечном счете влияет на поверхностное натяжение и, следовательно, вызывает движение жидкости в поверхностном слое [1]. Межфазная конвекция приводит к обогащению кислородом слоев воды и ускорению газообмена раствора с воздухом по всей границе раздела фаз при излучении низкой интенсивности (0,5 мВт/см²).

В работе [9] представлены данные о том что КВЧ-излучение мощностью более 0,2 мВт/см² ускоряет биохимические реакции. Необходимо отметить, что эффект КВЧ-излучения наблюдался при всех исследованных длинах волн (4,0...7,1 мм).

При изучении влияния КВЧ-излучения на структурно-динамическое состояние модельных биомембран в работе [10] было выяснено, что если при 61,8 ГГц объем воды, ассоциированной с полярными группами фосфолипидов липосом, возрастает, то при 62,6 ГГц наблюдается обратная картина, свидетельствующая об уменьшении поверхностного водно-липидного слоя. Таким

образом, при облучении на частоте 61,8 ГГц происходит разрушение (разупорядочивание) водного окружения фосфолипидов, а при 62,6 ГГц, наоборот, увеличение слоя пограничной воды. И в обоих случаях эти изменения происходят на фоне возрастающей, по сравнению с контролем, плотности упаковки фосфолипидных головок.

Механизмы воздействия ЭМИ

Механизм действия низкоинтенсивных излучений на клетки остается актуальной проблемой в современной молекулярной биологии и биофизике, тем не менее, экспериментальные и теоретические данные говорят в пользу того, что молекулы воды [2] и водные кластеры [12] являются важными при изучении влияния физических факторов на биологические объекты и являются первичным акцептором ЭМИ.

При комнатной температуре кванты КВЧ-излучения могут влиять, в основном, только на кинетическую энергию вращения полярных молекул (например, ДНК, РНК, белки, вода) [17], это означает, что КВЧ-излучение способно оказывать влияние на нативную агрегацию. Согласно В.В. Матвееву [23] нативная агрегация – это обратимая высокоспецифичная агрегация белков, находящаяся под генетическим контролем, в результате которой формируются временные структуры. Методологической основой данной гипотезы являются результаты исследований научных школ Д.Н. Насонова [11] и Г. Линга [20].

Смысл гипотезы в интерпретации воздействия КВЧ-излучения на живые объекты подразумевает, что в клетке под действием излучения образуются временные структуры, которые носят сигнальную функцию. Первопричиной любых функциональных изменений в клетке является появление в результате нативной агрегации сигнальных структур, непрерывно возникающих и распадающихся в процессе ее жизнедеятельности.

Сигнальные структуры могут обладать разнообразными свойствами: (1) могут быть центрами связывания ионов, молекул и белков; (2) могут обладать ферментативной активностью; (3) могут образовывать каналы и межклеточные контакты; (4) могут служить матрицей, организующей взаимодействие молекул в синтетических и транспортных процессах; (5) могут служить рецепторами сигнальных молекул; (6) могут служить основой для построения еще более сложных надмолекулярных структур. Эти структуры «вспыхивают» в пространстве клетки подобно сигнальным огням, выполняют свою роль и исчезают, чтобы появиться вновь в другом месте и в другое

время. Смысл существования структурных «вспышек» в том, что при переходе в активное состояние клетке необходимы новые ресурсы, функции, механизмы, регуляторы и сигналы. Как только клетка переходит в состояние покоя, необходимость в этих структурах исчезает, и они разбираются.

Помимо этого преимущественное большинство полярных молекул в живом организме находятся на высоком энергетическом уровне [6], за счет этого при малом воздействии внешнего или внутреннего раздражителя возбуждение перемещается по специфическим путям, структуру которых определяет белковый матрикс клетки. КВЧ-излучение влияет на кинетическую энергию вращения полярных молекул и, соответственно, на движение возбуждения по слоям пограничной воды. Состояние макромолекул может синхронизироваться как в микрообъемах, так и в объеме всей клетки. Вода в клетке и в модельных системах более упорядочена, чем объемная [20], поэтому встраивание молекулы растворенного вещества в растворитель с более жесткими связями энергетически невыгодно, и они вытесняются из системы.

Несмотря на все разнообразие белков, все они имеют абсолютно одинаковый полипептидный остов, различия между белками обусловлены лишь боковыми цепями. Расположение указанных диполей вдоль полипептидного остова оказывается в структурном отношении комплементарным структуре воды. Другая особенность групп пептидной связи состоит в том, что они образуют водородные связи либо друг с другом (во вторичных структурах), либо с водой (развернутые участки полипептидной цепи) [19].

Важное свойство дипольных молекул состоит в том, что их дипольный момент не является величиной постоянной, а зависит от их взаимодействий с другими дипольными молекулами [24].

Однако все начинает меняться, если развернутый полипептид, адсорбированный воду, начинает сворачиваться с образованием вторичных структур. В этом процессе пептидные группы отказываются от водородных связей с водой и образуют их между собой. Прежде связанная вода десорбируется и приобретает свойства объемного растворителя [22].

Правомерность такого взгляда на взаимодействие полипептидов и других гидрофильных полимеров с водой получило убедительное экспериментальное подтверждение [25].

В работе [14] обсуждается новый физический механизм высокой чувствитель-

ности водосодержащих биологических объектов к слабым ЭМИ в КВЧ-диапазоне. Этот эффект связан с открытием собственных резонансных частот у водных кластеров, лежащих в диапазоне частот примерно 50–70 ГГц. При облучении биологических объектов КВЧ-излучением имеет место захват молекулярными водными осцилляторами (кластерами) частоты внешнего сигнала и усиление по типу синхронизированной генерации или регенеративного усиления. Волны возбуждения на этих частотах распространяются в водных средах с очень малыми потерями, почти как в случае давидовских солитонов [7], и, тем самым, могут проникать на большую глубину облучаемого объекта, вовлекая глубинные структуры в процесс взаимодействия со слабым внешним сигналом.

При совпадении частоты излучения с частотой вращения полярных молекул возможна перекачка энергии излучения молекуле, сопровождающаяся увеличением вращательной кинетической энергии, что влияет на ее реакционную способность [3] и определяет её селективное взаимодействие с другими молекулами, что говорит о перспективности использования КВЧ-излучения в качестве физического стимулятора для усиления разнообразных функций белков в живой клетке и практического использования в производстве биофармацевтических препаратов. Когда происходит совпадение частот с молекулами, вода и биообъекты становятся значительно более «прозрачными» для ЭМИ [13].

Заключение

Показана перспективность использования КВЧ-излучения в биофармацевтическом производстве в качестве средства оптимизации биотехнологических процессов. Однако все же остаются проблемы с глубоким пониманием механизмов воздействия и, соответственно, разработки новых производственных установок, которые бы позволили масштабировать лабораторные исследования до промышленного уровня с сохранением значимого биологического эффекта КВЧ-излучения на процессы ферментации. Выявленные особенности процесса ферментации, испытывающего влияние миллиметрового излучения, накладывают дополнительные трудности из-за существующего уровня техники.

Список литературы

1. Андреев В.Е., Полников И.Г., Казаринов К.Д. Использование в биохимическом эксперименте явления межфазной конвекции в водных растворах при поглоще-

нии КВЧ-излучения // Электронная техника. Сер. 1, СВЧ-техника – 2007. – № 2 (490). – С. 35–41.

2. Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. – М.: Знание, 1988. – 64 с.

3. Бецкий О.В., Девятков Н.Д., Кислов В.В. Миллиметровые волны низкой интенсивности в медицине и биологии // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1998. – № 4.

4. Бецкий О.В., Кислов В.В. Волны и клетки. – М.: Знание. Сер. Физика, 1990. – №2.

5. Борисенко Г.Г., Полников И.Г., Казаринов К.Д. Использование гидродинамической неустойчивости при микроволновом облучении жидких сред в биохимическом эксперименте // Электронная техника. Сер. 1, Электроника СВЧ. – 2007. – № 1(489). – С. 98–106.

6. Воейков В.Л. Ключевая роль устойчиво неравновесного состояния водных систем в биоэнергетике // Российский химический журнал (Журнал РХО им. Д.И. Менделеева) т. LIII. – 2009. – №6. – С. 41–49.

7. Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах. – Киев: Наук. Думка, 1984

8. Девятков Н.Д. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона волн на биологические объекты // УФН 110. – 1973. – С. 453–454.

9. Казаринов К.Д. Биологические эффекты КВЧ-излучения низкой интенсивности // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. – 1990. – Т. 27. – 102 с.

10. Крыницкая А.Ю., Суханов П.П., Седельников Ю.Е. Влияние КВЧ-излучения на структурно-динамическое состояние модельных биомембран // Радиоэлектроника. – 2011. – №4. – С. 1–9.

11. Насонов Д.Н. Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. – М.-Л.: Изд-во Академии наук СССР, 1962. – 426 с.

12. Петросян В.И., Сеницын Н.И., Ёлкин В.А. Люминесцентная трактовка «СПЕ-эффекта» // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2002. – №1. – С. 28–38.

13. Особая роль системы «миллиметровые волны – водная среда» в природе / Н.И. Сеницын, В.И. Петросян, В.А. Ёлкин и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1998. – №1. – С. 5–23; – 1999. – №1. – С. 3–21.

14. Вода, парадоксы, величие малых величин / Н.И. Сеницын, В.И. Петросян, В.А. Ёлкин и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2000. – №2.

15. Сеницын Н.И. Особая роль структуризации водосодержащей среды в современных биомедицинских радиоэлектронных технологиях и нанотехнологиях будущего / Н.И. Сеницын, В.А. Ёлкин // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника: юбилейный выпуск к 100-летию со дня рождения Н.Д. Девяткова. – 2007. – № 2–4. – С. 31–43.

16. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Бецкий О.В. Миллиметровая наноструктурная медицина – нанотехнология будущего в биомедицинских радиоэлектронных технологиях // Альманах клинической медицины, Т. XVII, Ч. II. – М., 2008. III Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине». – С. 354–357.

17. Тамбиев А.Х., Кирикова Н.Н., Бецкий О.В., Гуляев Ю.В. Миллиметровые волны и фотосинтезирующие организмы. – М.: Радиотехника, 2003.

18. Тамбиев А.Х., Кирикова Н.Н., Лукьянов А.А. Применение активных частот электромагнитного излучения миллиметрового и сантиметрового диапазона в микробиологии. – Научное издание. – 2002. – №1.

19. Финкельштейн А.В. и Птицын О.Б. Физика белка. – М.: Книжный дом «Университет», 2005. – 456 с.

20. Ling GN. A convergence of experimental and theoretical breakthroughs affirms the PM theory of dynamically structured cell water at the theory's 40th birthday. In: Water and the Cell (Pollack, G.H., Cameron, I. L. and Wheatley, D.N., eds.). Springer Verlag, Berlin. – New York, 2006. – P. 1–52.

21. Kazarinov K.D., Putvinsky A.V., Malinin V.S. Interface convection in water as a primary mechanism of extra high frequency irradiation // *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine: Plenum Publishing Corporation. N.Y. – 1998. – P. 569–572.*

22. Ling GN. Nano-protoplasm: the ultimate unit of life. *Physiol Chem Phys Med NMR. 2007;39(2):111–234.*

23. Matveev V.V. Native aggregation as a cause of origin of temporary cellular structures needed for all forms of cellular activity, signaling and transformations // *Theoretical Biology and Medical Modelling. – 2010.*

24. Spackman MA, Munshi P, Dittrich B. Dipole moment enhancement in molecular crystals from X-ray diffraction data // *Chemphyschem. – 2007. – № 8(14). – P. 2051–2063.*

25. Zheng JM, Chin WC, Khijniak E, Khijniak E Jr, Pollack GH. Surfaces and interfacial water: evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact // *Adv Colloid Interface Sci. – 2006. – № 127(1). – P. 19–27.*

References

1. Andreev V.E., Polnikov I.G., Kazarinov K.D. Ispol'zovanie v biohimicheskom jeksperimente javlenija mez-faznoj konvekcii v vodnyh rastvorah pri poglowenii KVCh-izlucheniya // *Jelektronnaja tehnika. Ser. 1., SVCh-tehnika 2007. no. 2 (490). pp. 35–41.*

2. Beckij O. V., Golant M.B., Devjatkov N.D. Millimetrovye volny v biologii. M.: Znanie, 1988. 64 p.

3. Beckij O.V., Devjatkov N.D., Kislov V.V. Millimetrovye volny nizkoj intensivnosti v medicinie i biologii // *Biomedicinskaja radioelektronika. 1998. no. 4.*

4. Beckij O.V., Kislov V.V. Volny i kletki. – M.: Znanie. Ser. Fizika, 1990, no. 2.

5. Borisenko G.G., Polnikov I.G., Kazarinov K.D. Ispol'zovanie gidrodinamicheskoj neustojchivosti pri mikrovolnovom obluchenii zhidkih sred v biohimicheskom jeksperimente // *Jelektronnaja tehnika. Ser. 1, Jelektronika SVCh. 2007. no. 1(489). pp. 98–106.*

6. Voejkov V.L. Ključevaja rol' ustojchivo neravnovesno sostojanija vodnyh sistem v bioenergetike // *Rossijskij himičeskij žurnal (Zhurnal RHO im. D.I. Mendeleeva) t. LIII, no. 6, 2009, pp. 41–49.*

7. Davydov A.S. Solitony v molekularnyh sistemah. Kiev: Nauk. Dumka, 1984

8. Devjatkov N.D. Vlijanie jelektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona voln na biologičeskie ob'ekty // *UFN 110. 1973. pp. 453–454.*

9. Kazarinov K.D. Biologičeskie jeffekty KVCh-izlucheniya nizkoj intensivnosti // *Itogi nauki i tehniki. Ser. Bi-ofizika. 1990. T.27. 102 p.*

10. Krynickaja A.Ju., Suhanov P.P., Sedel'nikov Ju.E. Vlijanie KVCh-izlucheniya na strukturno-dinamicheskoe sostojanie model'nyh biomembran // *Radioelektronika, no. 4 2011. pp. 1–9.*

11. Nasonov D.N. Mestnaja reakcija protoplazmy i rasprostranjajuweesja vobuzhdenie. Moskva-Leningrad: Izd-vo Akademii nauk SSSR, 1962 g. 426 p.

12. Petrosjan V.I., Sinicyan N.I., Jolkin V.A. Ljuminescentnaja traktovka «SPE-jeffekta» // *Biomedicinskije tehnologii i radioelektronika. 2002.no. 1. pp. 28–38.*

13. Sinicyan N.I., Petrosjan V.I., Jolkin V.A. i dr. Osobaja rol' sistemy «millimetrovye volny – vodnaja sreda» v prirode //

Biomedicinskaja radioelektronika. 1998. no. 1. pp. 5–23; 1999. no. 1. pp. 3–21.

14. Sinicyan N.I., Pertrosjan V.I., Jolkin V.A. i dr. Voda, paradoksy, velichie malyh velichin. – *Biomedicinskaja radioelektronika, 2000, no. 2.*

15. Sinicyan N.I. Osobaja rol' strukturizacii vodosoderzhawej sredy v sovremennyh biomedicinskij radioelektronnyh tehnologijah i nanotehnologijah buduwego / N.I. Sinicyan, V.A. Jolkin // *Biomedicinskije tehnologii i radioelektronika: jubilejnij vypusk k 100-letiju so dnja rozhdenija N.D. Devjatkova. 2007. no. 2–4. pp. 31–43.*

16. Sinicyan N.I., Jolkin V.A., Beckij O.V. Millimetrovaja nanostrukturnaja medicina – nanotehnologija buduwego v biomedicinskij radioelektronnyh tehnologijah // *Al'manah kliničeskoj mediciny, Tom XVII, chast' II, Moskva, 2008, III Troičkaja konferencija «Medicinskaja fizika i innovacii v medicinie», pp. 354–357.*

17. Tambiev A.H., Kirikova N.N., Beckij O.V., Guljaev Ju.V. Millimetrovye volny i fotosintezirujuwe organizmy. M.: Radiotehnika, 2003.

18. Tambiev A.H., Kirikova N.N., Luk'janov A.A. Primenenie aktivnyh chastot jelektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo i santimetrovogo diapazona v mikrobiologii. – *Naukoemkie tehnologii, 2002, no. 1.*

19. Finkel'shtejn A.V. i Pticyan O.B. Fizika belka. Moskva: Knizhnyj dom Universitet, 2005 g. 456 p.

20. Ling GN. A convergence of experimental and theoretical breakthroughs affirms the PM theory of dynamically structured cell water at the theory's 40th birthday. In: *Water and the Cell (Pollack, G.H., Cameron, I. L. and Wheatley, D.N., eds.). Springer Verlag, Berlin, New York, 2006; pp. 1–52.*

21. Kazarinov K.D., Putvinsky A.V., Malinin V.S. Interface convection in water as a primary mechanism of extra high frequency irradiation // *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine: Plenum Publishing Corporation. N.Y., 1998. pp. 569–572.*

22. Ling GN. Nano-protoplasm: the ultimate unit of life. *Physiol Chem Phys Med NMR. 2007; 39(2):111–234.*

23. Matveev V.V. Native aggregation as a cause of origin of temporary cellular structures needed for all forms of cellular activity, signaling and transformations. *Theoretical Biology and Medical Modelling 2010.*

24. Spackman MA, Munshi P, Dittrich B. Dipole moment enhancement in molecular crystals from X-ray diffraction data. *Chemphyschem. 2007; 8(14):2051–2063*

25. Zheng JM, Chin WC, Khijniak E, Khijniak E Jr, Pollack GH. Surfaces and interfacial water: evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact. *Adv Colloid Interface Sci. 2006;127(1):19–27.*

Рецензенты:

Ростова Н.Б., д.фарм.н., профессор, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Росздрава, г. Пермь;

Гейн В.Л., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой физколлоидной химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Росздрава, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.10.2012.

УДК 615.322

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫБОРА РАСТИТЕЛЬНЫХ
ОБЪЕКТОВ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКОВ ФИТОПРЕПАРАТОВ****¹Митрофанова И.Ю., ¹Яницкая А.В., ²Бутенко Д.В.**¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Волгоград, e-mail: I.U. Mitrofanova@yandex.ru;²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный технический университет»,
Волгоград, e-mail: butenko@vstu.ru

Нами изучена возможность использования нового методологического подхода к выбору и углубленному исследованию растений для расширения номенклатуры лекарственных растений. С позиций системного подхода сформулировано понятие «фармако-терапевтический эффект», в результате концептуального проектирования была построена системологическая модель фармакологической реакции при применении лекарственного препарата, выявлена роль структурных единиц в развитии фармако-терапевтического эффекта на основе метода анализа иерархий. Обоснована целесообразность и показана перспективность применения когнитивных технологий, основанных на синергии математических методов, информационных технологий и фармакогностических знаний, позволяющих минимизировать трудовые затраты и автоматизировать скрининг, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счёт автоматической концептуальной структуризации непрерывного информационного потока и формализации фармакогностических знаний.

Ключевые слова: фитотерапия, лекарственные растения, метод анализа иерархий, когнитивные технологии, фармако-терапевтический эффект

**METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF CHOICE OF PLANTS
AS PHYTOPREPARATIONS' SOURCES****¹Mitrofanova I.Y., ¹Yanitskaya A.V., ²Butenko D.V.**¹The Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: I.U. Mitrofanova@yandex.ru;²The Volgograd State Polytechnic University, Volgograd, e-mail: butenko@vstu.ru

We have known the possibility of the new methodological approach usage to plants choice and in-depth study to widen nomenclature of medicinal plants. According to integrative system approach we have enunciated the notion «pharmaco-therapeutic effect». As result of conceptual designing we created the system model of pharmacological reaction. It was identified the structural units' role in pharmaco-therapeutic effect development based on the analytic hierarchy process. It was grounded expediency and shown availability of the application of the cognitive technologies, based on the synergy of mathematical methods, information technologies and pharmacognosia knowledge. The usage of this approach allows to minimize time expenditures and to automate plants screening, in-depth study and development drugs based on its with scientifically proven therapeutic effectiveness through automatic conceptual structuring of the continuous flow of information and formalization of pharmacognosia knowledge.

Keywords: phytotherapy, medicinal plants, the analytic hierarchy process, cognitive technologies, pharmaco-therapeutic effect

В последние 15–20 лет в России и в мире как со стороны пациентов, так и со стороны врачей и научных работников значительно вырос интерес к фитотерапии. Средства растительного происхождения занимают важное место в терапии различных заболеваний, в том числе социально значимых [5]. Фитотерапия хотя и имеет продолжительную историю, но в настоящее время практически отсутствует доказательная база эффективности и безопасности применения растительных препаратов для лечения многих болезней и расстройств. Главная причина такого научного упущения состоит в том, что многие лекарственные средства растительного происхождения имеют многокомпонентный состав и не вполне выясненный механизм действия. Как известно, только около 10–15% видов произрастающих на Земле высших растений исследовано на наличие фармакологической активности. Проводить скрининговые исследования осталь-

ных 85–90% видов не рационально. Кроме того, такие исследования требуют серьезного вложения материальных средств. Поэтому первостепенное значение приобретают анализ информации о растениях, уже накопленной в академической и народной медицине, и разработка системного подхода к ее оценке, позволяющие объективно оценить перспективность включения различных видов растений и лекарственного растительного сырья в число официальных [5]. Вариантом решения существующей проблемы может явиться разработка и использование нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растительных объектов для расширения номенклатуры официальных лекарственных растений и лекарственного растительного сырья. Это позволит минимизировать трудовые затраты специалистов на проведение развернутых фитохимических, доклинических и клини-

ческих исследований и автоматизировать создание стандартизированных комплексов фитопрепаратов с научно доказанной безопасностью и эффективностью, которые могут стать альтернативой лекарственным средствам синтетического происхождения в комплексной терапии и профилактике различных заболеваний [6].

Целью исследования являлось создание методологии выбора и дальнейшего изучения растительных объектов с помощью системы поддержки принятия решений на основе метода анализа иерархий, а также обоснование возможности их применения при лечении и профилактике соответствующих заболеваний.

Экспериментальная часть

Предложенная нами методология базируется на применении компьютерных технологий в виде комплексной системы «Программная система поддержки принятия решений при выборе и исследовании растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов». Для информационного обеспечения процесса выбора и исследования растительного объекта составлена электронная база данных (библиотека), содержащая информацию о химическом составе и фармакологических свойствах разрешенных к медицинскому применению (официальных) лекарственных растений и препаратов на их основе, позволяющая автоматизировать поиск необходимой информации по заданным характеристикам.

Целесообразность использования предлагаемого системного подхода обусловлена возможностью минимизации трудовых затрат при поиске (скрининге), исследовании новых растительных объектов и создании на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счёт применения современных информационных технологий.

Метод анализа иерархий Т. Саати представляется более обоснованным путем решения многокритериальных задач в сложной обстановке с иерархическими структурами, включающими как осязаемые, так и неосязаемые факторы, чем подход, основанный на линейной логике.

Первым этапом применения метода анализа иерархий является структурирование проблемы выбора в виде иерархии. После иерархического воспроизведения проблемы устанавливаются приоритеты критериев, в соответствии с которыми оценивается каждая из альтернатив. Элементы задачи сравниваются попарно по отношению к их воздействию на общую для них характери-

стику. Расчеты относительного веса всех характеристик проводятся с учетом доминанты вычисления – выбора растительного объекта. Система парных сравнений приводит к результату, представленному в виде обратно симметричной матрицы. При парных сравнениях степень превосходств одних альтернатив перед другими оценивают по шкале интенсивности от 1 до 9, предложенной автором метода [4].

Далее вычисляют вектор приоритетов по данной матрице или, так называемый, собственный вектор, который после нормализации становится вектором приоритетов. Последний определяет относительную силу, величину или вероятность каждого отдельного объекта (растительного объекта или соединений его химического состава) в иерархии. Вышеуказанные операции проводятся со значениями оценок каждой строки, результатами которых являются результирующие вектора, отражающие приоритеты соответствующих объектов. Предпочтение отдается объекту, имеющему максимальное значение результирующего вектора (вектора приоритетов) [4].

При поиске растительного объекта как источника лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов возникает необходимость в определении интегральной оценки предпочтительности того или иного варианта, то есть комплексного сравнения по различным критериям. Для выявления возможности использования растительного объекта в качестве источника лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов первостепенной характеристикой, определяющей возможность применения растений для лечения или профилактики той или иной патологии, является их способность воздействовать на причины заболевания, препятствовать его развитию или восполнять дефицит естественных биогенных веществ в организме, устраняя нежелательные симптомы и повышая качество жизни больного. Указанные свойства лекарственных препаратов с позиций интегративно-системного подхода обозначены нами понятием «фармако-терапевтический эффект» или, что семантически тождественно, «клинически значимый фармакологический эффект». Согласно построенной нами системологической модели фармакологического эффекта, любой клинически значимый фармакологический эффект, равно как и возможные побочные действия лекарственного препарата, является результатом его взаимодействия с организмом больного в определенных условиях окружающей среды и фазы биологического ритма.



Системологическая модель клинико-фармакологического эффекта

В результате парных сравнений структурных единиц фармакологического эффекта установлено, что первостепенную роль в развитии терапевтически значимого фармакологического эффекта играет лекарственный препарат. Фармакологический эффект последнего определяется его клинико-фармакологическим (фармако-терапевтическим) потенциалом, который, в свою очередь, детерминирован совокупностью его фармакодинамических и фармакокинетических показателей, обусловленных его ключевыми характеристиками (химическое строение (последовательность атомов и пространственная организация), физико-химические свойства, доза, лекарственная форма, способ и скорость введения, длительность применения).

Лекарственное растительное сырье и препараты на его основе в отличие от синтетических препаратов характеризуются сложным многокомпонентным составом.

Все входящие в состав растений вещества, согласно современным представлениям [2], можно разделить на биологически активные вещества (так называемые действующие) и сопутствующие вещества, которые, в свою очередь, подразделяются на потенциально биологически активные и балластные. Действующими веществами принято считать одно или несколько биологически активных веществ, определяющих терапевтическую ценность растения [3].

Все другие вещества, содержащиеся наряду с действующими, называются сопутствующими. Одни из них оказывают полезными, проявляя свое благоприятное воздействие на организм, например, витамины, органические кислоты, минеральные вещества, сахара и др. Некоторые сопут-

ствующие вещества могут, с одной стороны, в определенной степени влиять на эффективность проявления фармакологического действия основных действующих веществ, вступая с ними в антагонистические или синергетические взаимодействия на фармакодинамическом уровне. С другой стороны, не исключены побочные и токсические эффекты сопутствующих веществ. Так, в свежесобранной коре крушины ольховидной содержится первичный антрагликозид – франгуларозид, который вызывает рвотное действие, в семенах клещевины токсальбумин – рицин, обуславливающий их токсичность [2].

Поэтому необходимо учитывать, что в отличие от индивидуальных лекарственных веществ биологическая активность растительного сырья и препаратов на его основе обусловлена не одним активным веществом, а является результатом синергетического или антагонистического взаимодействия всех компонентов растительного объекта, то есть фармакологический эффект фитопрепарата обусловлен вкладом нескольких групп биологически активных соединений [2, 3].

В силу сложности химического состава растительных объектов и, как следствие, лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, их фармако-терапевтический потенциал определяется совокупным вкладом всех компонентов, каждый из которых, как и любой лекарственный препарат, отличаются фармакологически значимыми характеристиками (химическое строение, физико-химические свойства, доза, способ и длительность применения).

Следовательно, выбор перспективных растительных объектов с использованием

процедуры парных сравнений необходимо осуществлять с точки зрения фармакологически значимых характеристик их действующих и сопутствующих веществ.

Таким образом, с позиций системного подхода нами было сформулировано понятие «фармако-терапевтический эффект» («клинически значимый фармакологический эффект»). В результате концептуального проектирования была построена системологическая модель фармакологической реакции при применении лекарственного препарата, выявлена роль отдельных структурных единиц в развитии фармако-терапевтического эффекта с использованием компьютерных технологий на основе метода анализа иерархий. Нами была изучена возможность использования нового методологического подхода к выбору, первичному скринингу и углубленному исследованию растений для расширения номенклатуры официальных лекарственных растений. Обоснована целесообразность и показана перспективность применения когнитивных технологий, основанных на синергии математических методов, информационных технологий и фармакогностических знаний, позволяющих минимизировать трудовые затраты и автоматизировать скрининг, исследование новых растительных объектов и создание на их основе лекарственных препаратов с научно обоснованной терапевтической эффективностью за счёт автоматической концептуальной структуризации непрерывного информационного потока и формализации фармакогностических знаний.

Список литературы

1. Бутенко Д.В. Применение метода анализа иерархии для поддержки принятия решения при выборе лекарственных препаратов / Д.В. Бутенко, А.Л. Большаков // Программные продукты и системы. – 2010. – № 2. – С. 148–149.

2. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студ. фарм. вузов. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.

3. Муравьева Д.А. Фармакогнозия / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.

4. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий: пер. с англ. – М.: Радио и связь, 1993. – 320 с.: ил.

5. Смирнова Ю.А. Новые виды лекарственных растений для отечественной фармакопеи / Ю.А. Смирнова, Т.Л. Киселева // Фармация. – 2009. – №7. – С. 6–7.

6. Kamlesh Kumar Bhutan. Растительные препараты: от исследования к практике, перспективы в Индии / Kamlesh Kumar Bhutan // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. Приложение (Материалы Российско-Индийской выставки-семинара «От генериков к инновационным препаратам»). – 2011. – С. 9–10.

References

1. Butenko D.V. The analytic hierarchy process usage to support the decision-making in the drugs' choice / D.V. Butenko, A.L. Bolshakov // Software products and systems. 2010. no. 2. pp. 148–149.

2. Kurkin V.A. Pharmacognosia: textbook for pharm. universities' students. – Samara: ООО «Ofort », The Samara medical university, 2004. 1180 p.

3. Murav'eva D.A. Pharmacognosia / D.A. Murav'eva, I.A. Samylyna, G.P. Yakovlev. M.: Medicine, 2002. 656 p.

4. Saaty T. The analytic hierarchy process: eng. transl. M.: Radio and communications, 1993. 320 p.

5. Smirnova Yu. A. New herbal species for domestic Pharmacopeia / Yu.A. Smirnova, T.L. Kiseleva // Pharmacy. 2009. no. 7. pp. 6–7.

6. Kamlesh Kumar Bhutan Herbal drugs: from research to practice, perspective in India / Kamlesh Kumar Bhutan // The Volgograd State Medical University' Vestnik. Fppendix (Materials of Russian-Indian exhibition-seminar выставки-семинара «From generics to innovative drugs»). 2011. pp. 9–10.

Рецензенты:

Мизина П.Г., д.фарм.н., доцент, ученый секретарь, зав. научно-организационным отделом ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва;

Аджиенко В.Л., д.м.н., зам. директора по общим вопросам ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», г. Волгоград.
Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

УДК 616.3-092

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ
ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПОСТРАДАВШИХ
ОТ ОБШИРНЫХ ОЖОГОВ**

Эргашев О.Н., Виноградов Ю.М., Зиновьев Е.В.

*Комитет по здравоохранению Ленинградской области, Санкт-Петербург;
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург*

Звенья патогенеза развития острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у пострадавших от обширных ожогов, несмотря на результаты многочисленных исследователей, до сих пор не является общепринятыми. В обзоре рассматривается, что патогенез острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у обожженных обусловлен ишемией стенки желудочно-кишечного тракта, нарушением мезентериального кровотока, возникновением отека и нарушением целостности слизистой оболочки, а также нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка, изменением внутрипросветной желудочной кислотности, влиянием сложных обменных процессов – явлениями эндотоксикоза, обмена гистамина, непосредственным участием продуктов перекисного окисления липидов, в патогенезе ожоговой болезни. Новые представления о патогенезе возникновения острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у тяжелообожженных позволяют эффективно воздействовать на защитные свойства слизистой оболочки.

Ключевые слова: ожоговая травма, ожоговая болезнь, стрессовая язва, острые эрозии желудка

**PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF ACUTE EROSIIVE-ULCERATIVE LESIONS
OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN VICTIMS OF SEVERE BURNS**

Ergashev O.N., Vinogradov Y.M., Zinoviev E.V.

*Health Committee of the Leningrad region, St. Petersburg;
St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg*

The pathogenesis of acute erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract has suffered from extensive burns, despite the results of numerous researchers, till now is not accepted. In the review is that the pathogenesis of acute erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in the burned caused by ischemia of the wall of the gastrointestinal tract, violation of mesenteric of blood flow, the emergence of edema and violation of the integrity of the mucous membrane, and also the violation of the motor-evacuation function of the stomach, change intraluminal gastric acidity, the influence of complex metabolic processes – the phenomena of endotoxikosis, exchange of histamine, a direct participation of the products of lipid peroxidation in the pathogenesis of burn disease. New insights into the pathogenesis of the acute erosive-ulcerous lesions of the stomach and duodenum in hardburned, will effectively affect the protective properties of the mucous membrane.

Keywords: burn injury, burn disease, stress ulcer, acute gastric erosions

Одним из первых исследователей, установившим связь острых поражений слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта с ожоговой травмой, был Thomas V. Curling, опубликовавший в 1842 г. ряд своих наблюдений, в которых было собрано и описано 12 случаев острых язв двенадцатиперстной кишки, 9 из которых осложнились перфорацией. Curling поставил возникновение этих язв в прямую связь с ожоговой травмой и предположил, что причина их развития кроется в расстройствах кровообращения, постоянно наблюдаемых в желудке и кишках в остром периоде ожоговой болезни. Однако только через столетие, в 1953 г., Н. Selye показал патогенетическую общность поражений слизистой при различных травмах, в том числе и обширных ожогах, хирургических операциях, и связал их происхождение с действием стресса.

Целенаправленное изучение морфологических и гистологических аспектов

повреждения слизистой у обожженных позволило установить, что основной причиной развития у них острых эрозий и язв является ишемия стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванная нарушением микроциркуляции в подслизистом слое – в остром периоде ожоговой болезни. Гистологические исследования подтверждают наличие инфарктного некроза слизистой ЖКТ в этих наблюдениях [3, 5].

При ожогах быстрому развитию ишемического некроза в стенке полых органов способствует значительное нарушение их трофики, связанное с резким истощением тканевых запасов норадреналина, прежде всего, в результате усиленной деятельности адренэргической системы [21]. Причиной же ишемизации у обожженных оказывается патогенетическая цепь стрессорного повреждения, приводящая к контрактурному спазму сосудов, в том числе и сосудов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [22].

В патогенезе ожоговой болезни сплелись воедино сложные обменные процессы, явления эндотоксикоза, нарушения микроциркуляции и многие другие признаки, предрасполагающие к развитию острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ОЭЯП ЖКТ) [2, 17].

Отмечено, что у пострадавших от обширных ожогов частота и выраженность эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и кровотечений из них прямо пропорциональны площади и глубине ожога, а также тяжести перенесенного ожогового шока [9]. Острые эрозии и язвы слизистой ЖКТ у пациентов в возрасте до 60 лет чаще развиваются при ожогах свыше 30% поверхности тела, у более пожилых – и при ограниченных поражениях (до 10% поверхности тела), причем с увеличением площади поражения возрастает риск эрозивно-язвенного кровотечения на всех стадиях ожоговой болезни. В группу риска развития кровотечения необходимо включать также пациентов с изолированными термохимическими поражениями дыхательных путей (ТХДП) II-III степени или с сочетанием ожогов дыхательных путей, ингаляционных поражений и ограниченных ожогов кожи [10].

Патогенез острых гастродуоденальных язв при ожогах, несмотря на результаты работ многочисленных исследователей, до сих пор не является общепринятым. Лечение осложнившихся кровотечением острых гастродуоденальных язв у тяжелообожженных представляет значительные трудности. Применяющиеся методы консервативного лечения пострадавших от ожогов малоэффективны и не всегда позволяют добиться окончательного гемостаза [8, 14].

И.Р. Петров (1959), один из основоположников отечественной патофизиологии, неоднократно подчеркивает в своих публикациях об ожоговой болезни, что в патогенезе развития ее осложнений со стороны ЖКТ определяющее значение имеет нарушение нейро-гуморальной регуляции. Сходные результаты отмечают и зарубежные патофизиологи [16]. Другой механизм развития ОЭЯП ЖКТ у обожженных обусловлен особенностями нарушений процессов желудочной секреции и моторики у таких пациентов. Доказано, что эрозии и точечные кровоизлияния в слизистой оболочке желудка возникают на фоне нарушения микроциркуляции в ней и высокой кислотности желудочного сока [7].

Ряд типовых патологических процессов при ожоговой болезни оказывает повреждающее влияние на отдельные звенья защитного слизистого барьера. При ожогах любой патологический процесс, нарушающий баланс

этих факторов, ведет к развитию острых гастродуоденальных эрозий и язв. Это обычно наблюдается у обожженных, перенесших ожоговый шок, острый респираторный синдром взрослых, острую почечную недостаточность и развитие сепсиса [1, 6].

По данным D. Metz (2005), наиболее важным повреждающим фактором в подобных ситуациях является именно повышенная желудочная секреция. Стрессовые язвы появляются только в присутствии кислоты и а при интрагастральном pH 7,0 [11]. А.С. Ермолов и соавт. (2004) при проведении интрагастральной эндоскопической pH-метрии выявили гиперхлоргидрию в одном или нескольких отделах желудка у 35 (92,1%) обожженных, причем у 12 больных с эрозивно-язвенным кровотечением она была наиболее выраженной (средний базальный pH менее 1,2) [4]. По данным И.С. Осипова (1999), пик повышения кислой секреции и внутрижелудочного протеолиза приходится на 2–3 сутки после получения травмы – это наиболее вероятный период образования стрессовых язв.

Резистентность слизистой оболочки желудка у тяжелообожженных определяется совокупностью нескольких факторов: кислотностью и протеолитической активностью желудочного сока, состоянием слизистого барьера желудка, уровнем кровотока и состоянием гемодинамических процессов, энергетическим балансом клеток, скоростью их регенерации и степенью продукции защитных факторов [20].

Однако другие авторы полагают, что соляная кислота не играет главной роли в процессе язвообразования [18]. Это мнение подтверждается тем, что острые эрозии и язвы у тяжелообожженных обнаруживают не только в желудке и ДПК, но и в пищеводе, тонкой и толстой кишках, желчном пузыре, где отсутствует кислотно-пептический фактор, при этом острые язвы развиваются в широком диапазоне внутриполостного pH вплоть до ахлоргидрии, а также при атрофии слизистой и после ваготомии. Кроме того, дефекты слизистой заживают при неизменной кислотности, частота кровотечения из острых язв увеличивается с возрастом пациентов, когда желудочная секреция угасает [7, 21].

Считается, что острые повреждения слизистой оболочки у обожженных происходят только при одновременном воздействии соляной кислоты и мембраноразрушающих веществ на фоне ишемии слизистой оболочки [19]. При повышенном и длительном выделении соляной кислоты, активации внутрижелудочного протеолиза возрастает интенсивность слушивания эпителия, что приводит к образованию острых

эрозий и язв ЖКТ у тяжелообожженных [4]. Ишемия слизистой оболочки ведет к нарушениям энергетического метаболизма клеток, в частности, клеточных мембран [1].

В результате этих изменений наступает внутриклеточная активация лизосомальных катепсинов, возрастает интенсивность аутолитических процессов, увеличивается проницаемость клеточных мембран, возникает обратная диффузия ионов водорода, которые стимулируют высвобождение тучными клетками гистамина, увеличивается проницаемость капилляров [8]. Вследствие этого снижается буферная способность клеток и возникает тканевая ацидоз, усиливающий нарушение целостности слизистой оболочки [10, 16]. Кроме того, возникает внутриклеточный аутолиз, сопровождающийся активацией пепсиногена, что способствует еще большему прогрессированию острого изъязвления у обожженных [13, 22].

В настоящее время накапливается все больше данных о непосредственном участии в формировании острых эрозий и язв желудка у пациентов, подвергшихся стрессу любого происхождения, в том числе и у тяжелообожженных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12]. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах приводит к нарушению их функций, что лежит в основе необратимого повреждения клеток, так как именно мембранные структуры (цитоплазматическая мембрана, образующая митохондрии, эндоплазматический ретикулум и лизосомы) обеспечивают жизненно важные функции любой клетки: энергообеспечение, поддержание ионного состава и регуляцию внутриклеточных процессов [17]. Помимо мембранного эффекта, усиление процессов перекисной окисления снижает защитные свойства слизистого барьера, что связано с нарушением синтеза и секреции муцинов вследствие угнетения аэробного окисления углеводов [18, 21].

На основе анализа данных литературы [1, 5, 6, 12, 18] можно полагать, что внутриклеточные процессы при остром изъязвлении слизистой оболочки ЖКТ у пострадавших от ожогов сопряжены следующим образом: вследствие гипоксии или тканевого воспаления активируются процессы ПОЛ, избыточное накопление продуктов этих реакций (первичных – диеновые конъюгаты, вторичных – триены и кетодиены, промежуточных – малоновый диальдегид) ведет к развитию синдрома липидной перекисной окисления, который включает в себя патогенетически взаимосвязанные компоненты, такие как повреждение мембранных липидов, липопротеидов и белков, набухание и разрушение митохондрий, ионный дис-

баланс клеток, деструкцию лизосомальных мембран, активацию внутриклеточных катепсинов и, как следствие, гибель клетки.

Такое разделение в клинике выглядит довольно условным, так как у тяжелообожженных эти процессы происходят одновременно, патогенетически связаны друг с другом, лечебные мероприятия должны быть направлены на эти основные звенья патогенеза [13]. В зарубежной литературе острые и стрессовые эрозии и язвы четко не разделяются. Термин «стрессовая язва» обычно применяется к поражениям слизистой, выявляемым у пациентов, находящихся в критическом состоянии или подвергаемых стрессу любого происхождения, в том числе и у тяжелообожженных [7, 15, 17].

В настоящее время наиболее важной и значительной признается концепция ишемического повреждения при возникновении стрессовых изъязвлений в гастродуоденальной зоне, чем и является эрозивно-язвенное поражение у тяжелообожженных [10, 21]. С учетом этого, основной причиной возникновения стресс – язв при обширных ожогах признается неадекватное кровоснабжение стенки желудка и двенадцатиперстной кишки [14, 22]. Повышение кислотности желудочного сока становится важным только тогда, когда защитный барьер повреждается раньше, чем возникает локальная ишемия [9, 14].

О.Н. Эргашев и соавт. (2011) указывают, что результатом стрессорных воздействий при ожогах является возникновение стойкого спазма сосудов брюшной зоны с нарушением как артериальной перфузии, так и венозного оттока [15]. При этом последнее приводит к застою крови в слизисто-подслизистом слое желудка и двенадцатиперстной кишки, повышению капиллярного давления, внутриорганной потере плазмы, локальной гемоконцентрации с последующим возникновением микротромбозов. Синхронно происходит раскрытие претерминальных артерио-венозных шунтов, что еще более усугубляет ишемию слизистой оболочки [3, 5].

Б.Р. Гельфанд и соавт. (2004) полагают, что наиболее выраженные нарушения микроциркуляции у тяжелообожженных возникают именно в проксимальных отделах пищеварительной трубки вследствие наибольшего содержания в артериях их подслизистого слоя α -адренорецепторов [16]. В этой связи основными причинами возникновения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта являются локальная ишемия, активация свободно-радикального окисления при недостаточности систем антиоксидантной защиты, снижение содержания простагландина E₁, которые реализуются возникновением очагов типич-

ных ишемических некрозов [18]. Восстановление регионарного кровообращения после длительной гипоперфузии приводит к неокклюзионному нарушению спланхического кровотока, что, приводя к реперфузионному синдрому, еще больше усугубляет повреждение слизистой гастродуоденальной зоны [6].

С другой стороны, ряд авторов придерживаются несколько иной точки зрения на патогенез острых эрозий и язв гастродуоденальной зоны у тяжелообожженных. Так, В.А. Кубышкин и К.В. Шишин (2004) полагают, что основным патогенетическим механизмом образования эрозивно-язвенного поражения ЖКТ у таких пациентов является усиление факторов внутрижелудочной агрессии по отношению к факторам защиты [3]. Комплексная оценка кислотообразующей функции желудка с помощью нескольких методов (титрования, внутрижелудочной и прицельной рН-метрии) показала, что у тяжелообожженных максимальная стимуляция кислотообразующей функции желудка приходится на 3–5 сутки, то есть на период наиболее вероятного язвообразования [9]. При этом наибольшее повышение протеолитической активности регистрируется в области дна – места, наиболее часто подверженного эрозивно-язвенному процессу [11].

Исследование ночной секреции, являющейся частным случаем базальной секреции и отражающей, главным образом, вагусную фазу, позволило установить максимальное повышение кислотности желудочного сока в первые 4 ч ночи [4]. Авторы утверждают, что указанная реакция пищеварительной системы на ожог лежит в основе образования ранних истинных стрессовых язв, на долю которых приходится примерно 80% всех изъязвлений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, образующихся в результате травмы. Возникновение острых изъязвлений слизистой оболочки желудка на таком фоне уже не зависит от кислотно-пептической агрессии [8]. Вполне логично было бы усомниться в самой возможности желудочной гиперсекреции в условиях стрессовой активации симпатно-адреналовой системы при угнетении вагальных влияний [10]. Можно заключить, что механизмы патогенеза оказываются для нас вначале отнюдь не так очевидны, а очевидность впоследствии возрастает прямо пропорционально нашей информированности о предмете изучения [22].

Таким образом, изложенные основные звенья патогенеза развития острых эрозивно-язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта у пострадавших от обширных ожогов, с учетом материалов, специальной литературы, нельзя признать общепринятыми. Многие этиопатогенети-

ческие факторы ОЭЯП при развитии ожоговой болезни оказывают взаимно отягчающее влияние друг на друга, тем самым еще больше угнетая защитные механизмы слизистой желудка и ДПК (продукцию слизи, бикарбонатов, состояние желудочного кровотока, энергетический баланс клеток слизистой, обеспечивающих регенерацию, а также кислотопродуцирующую функцию желудка и продукцию гуморальных факторов защиты). Это ведет к усиленному воздействию факторов агрессии, способствуя, таким образом, образованию острых эрозий и язв, которые очень часто осложняются кровотечением. Хирурги и комбустиологи должны быть постоянно насторожены в плане развития кровотечений из ОЭЯП ЖКТ у тяжелообожженных.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-язв у больных в критических состояниях: Методические рекомендации РАСХИ. – 2004. – С. 32.
2. Гостищев В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: руководство для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М., 2008. – С. 380.
3. Ермолов А.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных с термическими ожогами / А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, Д.Г. Сордия и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т.14, №5, Прил. №23. – С. 37.
4. Ермолов А.С. Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях / А.С. Ермолов, Л.Ф. Тверитнева, Г.В. Пахомова и др. // Хирургия. – 2004. – №8. – С. 41–45.
5. Кадыров Р.Н. Морфологическая оценка картины СОЖ при ожоговой болезни // Актуальные проблемы термической травмы: материалы международной конференции, посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelидзе. – Скорая мед. помощь. – 2006. – №3. – С. 56.
6. Калашников А.Ю. Изменения кислотопродуцирующей функции желудка у больных с термическими ожогами / А.Ю. Калашников, Д.Г. Сордия, Т.Г. Спиридонова // Тезисы доклада на 12-й Российской гастроэнтерологической неделе. – М., 2006. – №5. – С. 25.
7. Королев М.П. Возможности эндоскопического гемостаза у больных с гастродуоденальными кровотечениями / М.П. Королев, Л.Е. Федотов, М.В. Антипов, Е.А. Павлова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №6. – С. 47–50.
8. Курыгин А.А. Диагностика, профилактика и лечение острых гастродуоденальных язв у хирургических больных / А.А. Курыгин, О.Н. Скрябин, Ю.М. Стойко // Consilium medicum. – 2004. – №4. – С. 46–49.
9. Мухаметзянов А.М. Оказание медицинской помощи больным с ожоговой травмой и её последствиями в ожоговом отделении МУ ГКБ № 18 г. Уфы республики Башкортостан / А.М. Мухаметзянов, С.Н. Хунафин, Г. Ялалова // Современные аспекты лечения термической травмы: материалы междунар. конф. – СПб., 2011. – С. 24–25.
10. Романенков Н.С. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Пути повышения качества оказания медицинской помощи / Н.С. Романенков, Ю.М. Виноградов // Современные аспекты лечения термической травмы: материал междунар. конф. – СПб., 2011. – С. 63–64.
11. Спиридонова Т.Г. Острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта как проявление системного воспалительного ответа у обожженных / Т.Г. Спиридонова, С.В. Смирнов, Г.П. Титова, А.Ю. Калашников // Медицина критических состояний. – 2006. – №6. – С. 31–38.

12. Стасева И.М. Тактика ведения больных со стрессовыми язвами // Гастроэнтерология. Consilium Medicum. – 2009. – Т. 1. – С. 14–17.

13. Турсунов Б.С. Исследование пепсинообразующей функции желудка при ожоговой болезни / Б.С. Турсунов, Р.Н. Кадыров, Х.Н. Тураев, Б.М. Шакиров. – 2006. – С. 92.

14. Турсунов Б.С. Клинико-эндоскопическая диагностика поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у обожженных / Б.С. Турсунов, Ж.А. Ахматов, Р.Н. Кадыров // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Скорая мед. помощь. – 2006. – №3. – С. 91–92.

15. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у тяжелообожженных. Пути повышения качества оказания медицинской помощи / О.Н. Эргашев, Н.С. Романенков, Е.В. Зиновьев, Ю.М. Виноградов // «Современные аспекты лечения термической травмы»: Материал междунар. конф. – СПб., 2011. – С. 71–72.

16. De Caestecker J. Upper Gastrointestinal Bleeding: Surgical Perspective // Medicine from WebMD, Article Last Updated. – 2006. – Vol. 11. – P. 45–52.

17. Martindale R.G. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm. – 2005. – Vol. 15, N 10: Suppl. 2. – P. 11–17.

18. Metz D.C. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 11–18.

19. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU / G. Joynt // Journal of Medical Virology. – 2004. – № 73. – P. 617–623.

20. Stollman N. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients / N. Stollman, D.C. Metz // J Crit Care. – 2005. – № 20(1). – P. 35–45.

21. Yang J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath, J. Paik et al. // J Am Soc Nephrol. 2012. – 23(3). – P. 495–506.

22. Yoshida K. et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 25–28.

References

1. Gel'fand B.R. Profilaktika stress-jazv u bol'nyh v kriticheskih sostojaniyah / B.R. Gel'fand / Metodicheskie rekomendacii RASHI. 2004. pp. 32.

2. Gostiwev V.K. Gastroduodenal'nye krovotechenija jazvennoj jetiologii: rukovodstvo dlja vrachej / V.K. Gostiwev, M.A. Evseev // M., 2008. pp. 380.

3. Ermolov A.S. Zheludочно-kishechnye krovotechenija u bol'nyh s termicheskimi ozhogami / A.S. Ermolov, S.V. Smirnov, D.G. Sordija i dr. // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2004. T.14, no. 5, Pril. no. 23. pp. 37.

4. Ermolov A.S. Gastroduodenal'nye krovotechenija pri kriticheskih sostojaniyah / A.S. Ermolov, L.F. Tveritneva, G.V. Pahomova i dr. // Hirurgija. 2004. no. 8. pp. 41–45.

5. Kadyrov R.N. Morfologicheskaja ocenka kartiny SOZh pri ozhogovoj bolezni / R.N. Kadyrov // Aktual'nye problemy termicheskoj travmy: materialy mezhdunarodnoj konferencii, posvjawennoj 60-letiju ozhogovogo centra NII skoroj pomowi im. I.I. Dzhanelidze. – Skoraja med. pomow'. 2006. no. 3. pp. 56.

6. Kalashnikov A.Ju. Izmenenija kislotropoducirujuwej funkcii zheludka u bol'nyh s termicheskimi ozhogami / A.Ju. Kalashnikov, D.G. Sordija, T.G. Spiridonova // Tezisy doklada na 12-j Rossijskoj Gastrojenterologicheskoi nedele. M., 2006. no. 5. pp. 25.

7. Korolev M.P. Vozmozhnosti jendoskopicheskogo gemostaza u bol'nyh s gastroduodenal'nymi krovotechenijami / M.P. Korolev, L.E. Fedotov, M.V. Antipov, E.A. Pavlova // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2006. no. 6. pp. 47–50.

8. Kurygin A.A. Diagnostika, profilaktika i lechenie ostryh gastroduodenal'nyh jazv u hirurgicheskikh bol'nyh / A.A. Kurygin, O.N. Skrjabin, Ju.M. Stojko // Consilium medicum. 2004. no. 4. pp. 46–49.

9. Muhametdzjanov A.M. Okazanie medicinskoj pomowi bol'nyh s ozhogovoj travmoj i ejo posledstvijami v ozhogovom otdelenii mu gkb № 18 g. Ufy respubliki Bashkortostan / A.M. Muhametdzjanov, S.N. Hunafin, G. Jalalova // «Sovremennye aspekty lechenija termicheskoj travmy»: Materialy mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 24–25.

10. Romanenkov N.S. Jerozivno-jazvennye porazhenija verhnih otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u tjazheloo-bozhzhennyh. Puti povyshenija kachestva okazanija medicinskoj pomowi / N.S. Romanenkov, Ju.M. Vinogradov // «Sovremennye aspekty lechenija termicheskoj travmy»: Material mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 63–64.

11. Spiridonova T.G. Ostrye jerozivno-jazvennye porazhenija zheludочно-kishechnogo trakta kak projavlenie sistemnogo vospalitel'nogo otveta u obozhzhennyh / T.G. Spiridonova, S.V. Smirnov, G.P. Titova, A.Ju. Kalashnikov // Medicina kriticheskikh sostojanij. 2006. no.6. pp. 31–38.

12. Staseva I.M. Taktika vedenija bol'nyh so stressovymi jazvami / I.M. Staseva // Gastrojenterologija. Consilium Medicum. 2009. T. 1. pp. 14–17.

13. Tursunov B.S. Issledovanie pepsinobrazujuwej funkcii zheludka pri ozhogovoj bolezni / B.S. Tursunov, R.N. Kadyrov, H.N. Turaev, B.M. Shakirov. 2006. p. 92.

14. Tursunov B.S. Kliniko-jendoskopicheskaja diagnostika porazhenij zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u obozhzhennyh / B.S. Tursunov, Zh.A. Ahmatov, R.N. Kadyrov // Materialy mezhdunarodnoj konf., posvjawennoj 60-letiju ozhogovogo centra NII skoroj pomowi im. I.I. Dzhanelidze. Skoraja med. pomow'. 2006. no. 3. pp. 91–92.

15. Jergashev O.N. Jerozivno-jazvennye porazhenija verhnih otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u tjazheloo-bozhzhennyh. Puti povyshenija kachestva okazanija medicinskoj pomowi / O.N. Jergashev, N.S. Romanenkov, E.V. Zinov'ev, Ju.M. Vinogradov // «Sovremennye aspekty lechenija termicheskoj travmy»: Material mezhd. konf. SPb., 2011. pp. 71–72.

16. De Caestecker J. Upper Gastrointestinal Bleeding: Surgical Perspective // Medicine from WebMD, Article Last Updated. 2006. Vol. 11. pp. 45–52.

17. Martindale R.G. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm. 2005. Vol. 15, N 10: Suppl. 2. pp. 11–17.

18. Metz D.C. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. Curr Med Res Opin. 2005. Vol. 21, no. 1. pp. 11–18.

19. Joynt G. Prevention and management of stress ulcers in the ICU / G. Joynt // Journal of Medical Virology. 2004. no. 73. pp. 617–623.

20. Stollman N. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients / N. Stollman, D.C. Metz // J Crit Care. 2005. no. 20(1). pp. 35–45.

21. Yang J.Y. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients / J.Y. Yang, T.C. Lee, M.E. Montez-Rath, J. Paik et al. // J Am Soc Nephrol. 2012. 23(3). pp. 495–506.

22. Yoshida K. et al. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005. Vol. 11, no. 1. pp. 25–28.

Рецензенты:

Ткаченко А.И., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

Дергунов А.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патоморфологической физиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.

(<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
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- 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 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 формата А4 (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, имеющимся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов (новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора.

- По электронной почте edition@rae.ru.

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора», публикуются в первую очередь.

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;

- сведения об авторах;

- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);

- сканированная копия сопроводительного письма (подписанная 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 нигде 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 обнаружить произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки, мысли, 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

¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ 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: инсульта 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, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие 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

¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov 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, ученое 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: монография. – 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.Ш. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.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.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchennykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

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 ученое 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 наименования 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 ВИНИТИ РАН, члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, избылируют 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», разработанный 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 одно 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=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН, члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, 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.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalina 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 vrozhdeniju: 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 вышесказанного 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 или по факсу +7 (8412) 56-17-69.

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№ п/п	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николаямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул. Знаменка, 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20, комн. 401.

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.

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

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»	Сч. №	40702810300540002324
Банк получателя Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	БИК	046311836
	к/с	30101810300000000836

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) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4	
	ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»	
	<small>(наименование получателя платежа)</small>	
	ИНН 6453117343	40702810300540002324
	<small>(ИНН получателя платежа)</small>	<small>(номер счёта получателя платежа)</small>
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	
	<small>(наименование банка получателя платежа)</small>	
	БИК 046311836	30101810300000000836
	КПП 645301001	<small>(№ кор./сч. банка получателя платежа)</small>
	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____		
Подписка на журнал « _____ »		
<small>(наименование платежа)</small>		
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.		
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 201_ г.		
Кассир	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен	
	Подпись плательщика _____	

Квитанция	СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД 4	
	ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания»	
	<small>(наименование получателя платежа)</small>	
	ИНН 6453117343	40702810300540002324
	<small>(ИНН получателя платежа)</small>	<small>(номер счёта получателя платежа)</small>
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	
	<small>(наименование банка получателя платежа)</small>	
	БИК 046311836	30101810300000000836
	КПП 645301001	<small>(№ кор./сч. банка получателя платежа)</small>
	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____		
Подписка на журнал « _____ »		
<small>(наименование платежа)</small>		
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.		
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 201_ г.		
Кассир	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен	
	Подпись плательщика _____	

